



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 735**

51 Int. Cl.:

C07D 311/22 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06807516 .7**

96 Fecha de presentación : **24.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2027104**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Arilsulfonilcromanos como inhibidores de 5-HT6.**

30 Prioridad: **03.11.2005 US 732940 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Berger, Jacob;**
Caroon, Joan, Marie;
López-Tapia, Francisco, Javier;
Lowrie, Jr., Lee, Edwin;
Nitzan, Dov y
Zhao, Shu-Hai

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

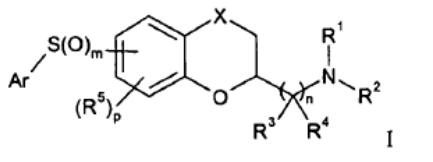
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Arilsulfonilcromanos como inhibidores de 5-HT₆

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de cromano sustituido y a composiciones asociadas, a método para su obtención así como al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento que los contenga.

La invención proporciona compuestos de la fórmula general I:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero óptico individual, una mezcla racémica o no racémica de los mismos,

en la que:

- 15 m es un número de 0 a 2;
 n es un número de 1 a 3;
 p es un número de 0 a 3;
 Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 X es -C(O)- o -CR^aR^b-,
 20 en el que:

R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;

- 25 R¹ y R² con independencia entre sí son:

hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
 30 hidroxil-alquilo C₁₋₆;
 -CH₂-C(O)-OCH₃;
 -CH₂-C(O)-NH-CH₃; o
 ciano-alquilo C₁₋₆;

- 35 o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:

un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;
 40 ciano-alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₈;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 -(CH₂)_r-Y-R^h,
 en el que:

- 45 Y es -C(O)- o -SO₂-;
 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R^h es:

- alquilo C₁₋₆;
 50 cicloalquilo C₃₋₈;
 alcoxi C₁₋₆;
 ciano-alquilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 hidroxil;
 amino;
 55 NH-alquilamino C₁₋₆;
 N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;
 hidroxil-alquilo C₁₋₆, cuyo grupo hidroxil puede estar acetilado;
 arilo;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 60 aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

- o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;
- 5 o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo;
- R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- o uno de R³ y R⁴ junto con uno de R¹ y R² y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- 10 o R³ y R⁴, juntos, pueden formar =NR^c en el que R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
- cada R⁵ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆.
- 15 Las acciones de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), en su condición de neurotransmisor modulador principal del cerebro, están mediadas por un gran número de familias de receptores, denominados 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. En base al alto nivel de mRNA receptor de 5-HT₆ en el cerebro, se ha constatado que el receptor de la 5-HT₆ puede desempeñar un papel en la patología y el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. Se han identificado en especial ligandos selectivos de 5-HT₂ y de 5-HT₆ como potencialmente útiles para el
- 20 tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos de humor, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia, la bulimia y la obesidad, los ataques de pánico, la acatisia, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), la
- 25 abstinencia del uso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Se cree que tales compuestos pueden ser útiles además para el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI), por ejemplo trastornos funcionales intestinales. Véase, por ejemplo, B.L. Roth y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 268, páginas 1403-1412, 1994; D.R. Sibley y col., Mol. Pharmacol. 43, 320-327, 1993; A.J. Sleight y col., Neurotransmission 11, 1-5 1995; y A.J. Sleight y col., Serotonin ID Research Alert 2(3), 115-8, 1997.
- 30

Ya se han descrito algunos moduladores de la 5-HT₆ y 5-HT_{2A}, pero continúa habiendo necesidad de compuestos que sean útiles para modular el receptor de la 5-HT₆, el receptor de la 5-HT_{2A} o ambos.

- 35 La invención proporciona compuestos de quinolinona sustituida, composiciones afines, métodos para el uso como agentes terapéuticos y métodos para la obtención de los mismos. En las formas de ejecución específicas de la invención se proporcionan compuestos de quinolinona sustituida por pirazinilo y composiciones farmacéuticas asociadas y métodos para la utilización de los mismos en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y trastornos del tracto gastrointestinal.

- 40 Todas las publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan a la misma en su totalidad como referencias.

Definiciones

- 45 A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se indican seguidamente. Hay que resaltar que las formas singulares "uno", "una", "el" o "la", empleados en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, abarcan también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte explícitamente lo contrario.

- 50 "Agonista" significa un compuesto que intensifica la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

- "Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que posee de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo provisto de uno a seis átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.
- 55

- "Alquilenilo" significa un resto hidrocarburo divalente, saturado, lineal, que tiene de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo divalente saturado, ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 60

"Alquenileno" significa un resto hidrocarburo divalente insaturado lineal, de dos a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p.ej. etenileno (-CH=CH-), 2,2-dimetilenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno y similares.

65

"Alcoxi" significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto alquilo ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

5 "Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es alquileo y R es alcoxi, ya definido antes. Los grupos alcoxialquilo representativos incluyen, a título de ejemplo, al 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

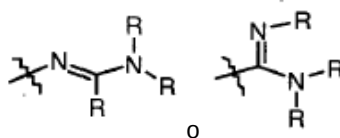
"Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es $C=O$ y R es alquilo, ya definido antes.

10 "Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es $-SO_2-$ y R es alquilo, ya definido antes.

"Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula $R^a-SO_2-R^b$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo, ya definidos antes. Los grupos alquilsulfonilalquilo representativos incluyen, a título de ejemplo, al 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfonietilo, 2-metanosulfonilpropilo y similares.

15 "Aminoalquilo" significa un resto $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo, ya definidos antes. "Aminoalquilo" incluye al aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino del "aminoalquilo" puede estar sustituido una o dos veces por alquilo para formar el "alquilaminoalquilo" y el "dialquilaminoalquilo", respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye al metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. "Dialquilaminoalquilo" incluye al dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

"Amidinilo" significa un resto de la fórmula:



25 en las que cada R con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo, ya definido antes.

"Amidinilalquilo" significa un resto $-R-R'$ en el que R' es amidinilo, ya definido antes y R es alquileo.

30 "Amido" significa un resto $-C(O)-NRR'$ en el que R y R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

"Antagonista" significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

35 "Ariilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar eventualmente sustituido del modo indicado en la descripción. Los ejemplos de restos ariilo incluyen pero no se limitan a: fenilo, naftilo, naftalenilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo y difenilisopropilidenilo, así como los mencionados específicamente en los ejemplos que siguen. Son ariilos preferidos el fenilo y el naftilo y todavía más preferido es el fenilo.

40 Los restos ariilo de la invención pueden estar además sustituidos en posición orto por dos sustituyentes, que junto con los carbonos del resto ariilo, forman un anillo fusionado de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. El anillo adicional es con preferencia de 5 ó 6 eslabones y contiene dos átomos de oxígeno. Los ejemplos de tales restos ariilo sustituido incluyen, pero no se limitan a: 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, así como los restos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

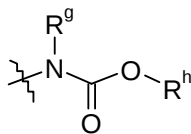
50 "Ariiloxi" significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto ariilo ya definido antes.

"Ariilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo ariilo ya definidos antes; son ejemplos de ariilalquilo entre otros los fenilalquilos, tales como el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares.

55 "Aralcoxi" significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto aralquilo ya definido antes.

"Ariilalcoxialquilo" significa un resto de la fórmula $-alquileo-O-alquileo-ariilo$.

"Carbamilo" significa un resto de la fórmula:



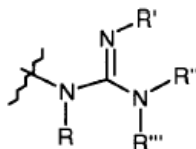
en la que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

- 5 “Cianoalquilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo, ya definido antes y R'' es ciano o nitrilo.

10 “Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado monovalente, que consta de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición puede ser hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen pero no se limitan a: ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

- 15 “Cicloalquilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo, ya definidos antes.

“Guanidinilo” tal como se emplea aquí significa un resto de la fórmula:



- 20 en la que R , R' , R'' y R''' independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

25 “Heteroalquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido por un sustituyente elegido con independencia entre sí entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

35 “Heteroarilo” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático provisto de uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará situado en el resto del anillo aromático que contiene el o los heteroátomos. El anillo heteroarilo puede estar eventualmente sustituido del modo ya definido. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, piridinilo, piridacilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

- 45 “Heteroariloxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto heteroarilo, ya definido antes.

“Heteroarilalquilo” y “heteroaralquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo heteroarilo, ya definido antes.

- 50 “Heteroaralcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto heteroaralquilo, ya definido antes.

Los términos “halo” y “halógeno”, que pueden utilizarse indistintamente, indican un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

“Haloalquilo” significa alquilo ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o distintos. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-\text{CF}_3$) y similares.

5 “Haloalcoxi” significa un resto de la fórmula $-\text{OR}$, en la que R es un resto haloalquilo, ya definido antes. Los ejemplos de restos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a: trifluormetoxi, triclorometoxi, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ y similares.

10 “Hidroxi alquilo” indica un subgrupo del heteroalquilo y significa en particular un resto alquilo, ya definido antes, que se ha sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

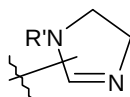
15 “Hidroxi alquilcarbonilo” significa un resto de la fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, en la que R' es hidroxi alquilo ya definido antes. El resto hidroxi alquilo contiene con preferencia de uno a seis átomos de carbono.

20 “Heterocicloamino” significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquileo.

25 “Heterociclilo” significa un resto saturado o parcialmente insaturado, monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar eventualmente sustituido del modo definido anteriormente. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

30 “Heterociclilalquilo” significa un resto $-\text{R}-\text{R}'$ en el que R' es heterociclilo, ya definido antes y R es alquileo.

“Imidazolinilo” tal como se emplea aquí significa un resto de la fórmula:



35 en la que R' es hidrógeno o alquilo. Los restos imidazolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos, del modo definido antes.

“Imidazolinilalquilo” significa un resto $-\text{R}-\text{R}'$ en el que R' es imidazolinilo ya definido antes y R es alquileo.

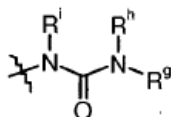
40 “Imidazolinilaminoalquilo” significa un resto $-\text{R}-\text{R}'-\text{R}''$, en el que R'' es imidazolinilo, ya definido antes, R' es amino y R es alquileo. El resto amino del “imidazolinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituido con alquilo.

45 “Pirimidinilaminoalquilo” significa un resto $-\text{R}-\text{R}'-\text{R}''$, en el que R'' es pirimidinilo (con preferencia el pirimidin-2-ilo), R' es amino y R es alquileo. El resto pirimidinilo del “pirimidinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituido, del modo ya definido antes y el resto amino del “pirimidinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituido con alquilo.

50 “Tetrahidropirimidinilo” significa el 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, con preferencia el 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo y puede estar opcionalmente sustituido, del modo definido antes. “Tetrahidropirimidinilo” incluye al 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo.

“Tetrahidropirimidinilaminoalquilo” significa un resto $-\text{R}-\text{R}'-\text{R}''$, en el que R'' es tetrahidropirimidinilo, R' es amino y R es alquileo. El resto amino del “tetrahidropirimidinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituido con alquilo.

“Urea” significa un resto de la fórmula:



55 en la que R^g, R^h y Rⁱ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

“Ureaalquilo” significa un resto R-R', en el que R' es urea y R es alquileo.

- 5 “Eventualmente sustituido”, cuando se usa en asociación con “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo” o “heterociclilo”, significa un resto arilo, arileno, fenilo, fenileno, heteroarilo, heteroarileno o heterociclilo que está eventualmente sustituido con independencia entre sí de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia
- 10 entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).
- 15 Los sustituyentes incluyen con preferencia al halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, $-SO_2R^d$, $-C(=O)-NR^eR^f$, $-SR^d$, $-C(=O)-R^g$, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆.
- 20 “Grupo saliente” significa el grupo que tiene este significado asociado convencionalmente en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en las condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupo saliente incluyen pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo eventualmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.
- 25 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, ya definidos antes.
- 30 “Opcional” o “eventualmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación puede ocurrir, pero no de forma obligada y que la descripción contempla los supuestos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los supuestos en los que no ocurre.
- “Enfermedad” o “estado patológico” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.
- 35 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones de reacción descritas en relación con el mismo, incluyendo por ejemplo el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se diga lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.
- 40 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para fabricar la composición farmacéutica que es por lo general segura, no tóxica, no molesta en el aspecto biológico ni de otro tipo e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano y también para el veterinario.
- 45 Las “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, según se ha definido antes y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido alcanfor sulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o las sales formadas cuando un protón ácido existente en el compuesto original se desplaza con un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base inorgánica u orgánica.
- 50 Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.
- 55 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas por el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.
- 60

Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

- 5 El término "profármaco" indica cualquier compuesto que libera "in vivo" el compuesto activo original de la fórmula I después de que dicho profármaco se haya administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula I se obtienen por modificación de uno o varios grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula I, de tal manera que la modificación resultante pueda eliminarse "in vivo" liberándose de nuevo el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la fórmula I, en la que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrido de un compuesto de la fórmula I, se ha unido a cualquier otro grupo que pueda eliminarse "in vivo" para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrido libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a: ésteres (p.ej. los derivados acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p.ej. N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de la fórmula I, derivados N-acilo (p.ej. N-acetilo), bases N de Mannich, bases de Schiff y enaminoas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol-ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído de compuestos de la fórmula I y similares, véase Bundegaard, H.: "Design of Prodrugs", p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985) y similares.

- 20 "Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional de modo que la reacción química puede llevarse a cabo de modo selectivo en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente con este término en química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/u oxígeno existentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan de forma indistinta y significan grupos orgánicos idóneos para proteger el átomo de nitrógeno frente a cualquier reacción no deseada durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá elegir el mejor grupo, atendiendo a la facilidad para su eliminación posterior y a la idoneidad para resistir inalterado las reacciones que van a seguir.

- 30 "Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente dentro de su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, entonces el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

- 40 "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos los humanos, pero sin limitarse a ello; los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen pero no se limitan a: aves y similares. El término "sujeto" no denota una edad o sexo particulares.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye:

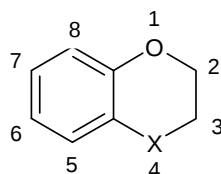
- 45 (i) la prevención del estado patológico, es decir, la acción que impide que los síntomas clínicos se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a contraer un estado patológico, pero que todavía no presenta los síntomas de tal estado patológico.
- 50 (ii) la inhibición del estado patológico, es decir, la interrupción del desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o
- (iii) la mitigación del estado patológico, es decir, la acción que provoca una regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

- 55 Los términos "tratamiento", "contacto" y "reacción" referidos a una reacción química significan la adición o mezcla de dos o más reactivos en condiciones adecuadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Cabe señalar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar directamente de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede ser necesaria la obtención de uno o más productos intermedios en la mezcla reaccionante, que posteriormente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

60 Nomenclatura y estructuras

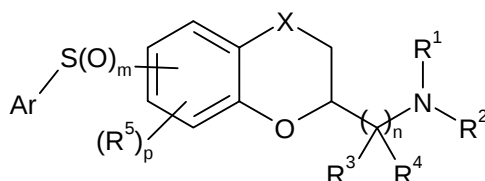
En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se base en el programa informático AUTONOMTM v. 4,0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas representadas se generan con el programa ISIS[®], versión 2.2. Cualquier valencia abierta que

aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras presentes indica la presencia de un átomo de hidrógeno. En lo sucesivo se emplea el término “cromano” o “núcleo de cromano” para la fórmula:



5 con la numeración de las posiciones que se indica y los significados de X que se definen a continuación.

La invención proporciona compuestos de la fórmula general I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero óptico individual, una mezcla racémica o no racémica de los mismos, en la que:

m es un número de 0 a 2;

n es un número de 1 a 3;

15 p es un número de 0 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -C(O)- o -CR^aR^b-,

en el que:

20 R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;

R¹ y R² con independencia entre sí son:

25 hidrógeno;

alquilo C₁₋₆;

alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

hidroxil-alquilo C₁₋₆;

-CH₂-C(O)-OCH₃;

30 -CH₂-C(O)-NH-CH₃; o

ciano-alquilo C₁₋₆;

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:

35 un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

ciano-alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

40 aril-alquilo C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-R^h,

en el que:

Y es -C(O)- o -SO₂-;

45 r es el número 0, 1 ó 2; y

R^h es:

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

alcoxi C₁₋₆;

ciano-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

hidroxil;

50

amino;
 NH-alquilamino C₁₋₆;
 N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;
 hidroxil-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxil puede estar acetilado;
 arilo;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo;

R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

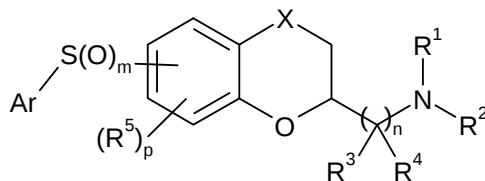
o uno de R³ y R⁴ junto con uno de R¹ y R² y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

o R³ y R⁴, juntos, pueden formar =NR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

cada R⁵ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil o alcoxi C₁₋₆.

Se da por supuesto que el alcance de esta invención abarca no solo los diversos isómeros que puedan existir, sino también las diversas mezclas de isómeros que puedan formarse. La invención abarca en particular los isómeros ópticos individuales. Además, el alcance de la invención abarca también a los solvatos, sales y profármacos de los compuestos en cuestión.

En cierta forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es un número de 0 a 2;

n es un número de 1 a 3;

p es un número de 0 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -C(O)- o -CR^aR^b-, en el que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil;

R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o hidroxil-alquilo C₁₋₆;

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquil C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆, hidroxil, o un heteroarilo o heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo, un grupo carbamilo o un grupo urea;

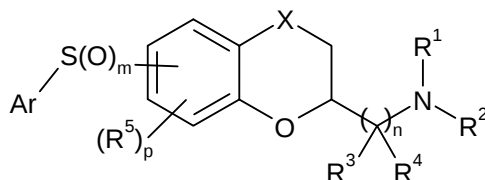
R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o uno de R³ y R⁴ junto con uno de R¹ y R² y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

o R³ y R⁴, juntos, pueden formar =NR^c en el que R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

cada R⁵ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil o alcoxi C₁₋₆.

En cierta forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero óptico individual, una mezcla racémica o no racémica de los mismos, en la que:

- 5 m es un número de 0 a 2;
 n es un número de 1 a 3;
 p es un número de 0 a 3;
 Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 X es -C(O)- o -CR^aR^b-,
 en el que:
 10 R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;
 R¹ y R² con independencia entre sí son:
 hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 15 hidroxil-alquilo C₁₋₆;
 -CH₂-C(O)-OCH₃;
 -CH₂-C(O)-NH-CH₃; o
 ciano-alquilo C₁₋₆
 o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:
 20 ciano-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 -(CH₂)_r-Y-R^h,
 en el que:
 Y es -C(O)- o -SO₂-;
 25 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R^h es:
 alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₈;
 alcoxi C₁₋₆;
 30 ciano-alquilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 hidroxilo;
 amino;
 NH-alquilamino C₁₋₆;
 35 N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;
 hidroxil-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxilo puede estar acetilado;
 arilo;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
 40 o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;
 R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 cada R⁵ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano,
 45 -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1.
- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³ y R⁴ son hidrógeno.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es -C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, "arilo" referido a los restos R¹, R² y R^h, en particular referido a aril-alquilo C₁₋₆, arilo o aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, significa fenilo o naftilo, en particular fenilo.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.
- En ciertas forma de ejecución, Ar es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por restos R⁶, en los que cada R⁶ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆,
 65 ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

En ciertas formas de ejecución, Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.

En ciertas formas de ejecución, Ar es fenilo opcionalmente sustituido por flúor.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, X es $-\text{CR}^a\text{R}^b-$.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^a y R^b son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, X es $-\text{C}(\text{O})-$.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 2.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, m es el número 0 ó 2.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, m es 2.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno está opcionalmente sustituido.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^3 y R^4 forman, juntos, un grupo $=\text{NR}^c$ en el que R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es (alquil C_{1-6})-carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} , aril-alquilo C_{1-6} , hidroxil, o un heteroarilo o heterocíclico de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^3 y R^4 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco o seis eslabones.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo, un grupo carbamilo o un grupo urea.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo.

45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres a siete eslabones, que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres a siete eslabones que incluye un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres eslabones.

55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cuatro eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de seis eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 $-(\text{CH}_2)_r-\text{Y}-\text{R}^h$.

65 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^h$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 $-C(O)-R^h$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 $-CH_2-SO_2-R^h$.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 $-SO_2-R^h$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1 y R^3 y R^4 son hidrógeno.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno y R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} y X es $-CR^aR^b$.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , X es $-CR^aR^b$ y R^a y R^b son hidrógeno.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno y p es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, p es el número 0 ó 1 y m es 2.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, p es el número 0 ó 1, m es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$ y R^a y R^b son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno e Y es $-C(O)-$.

35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-C(O)-$ y r es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-C(O)-$, r es 1, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-C(O)-$ y r es 0.

45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-C(O)-$, r es 0, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno e Y es $-SO_2$.

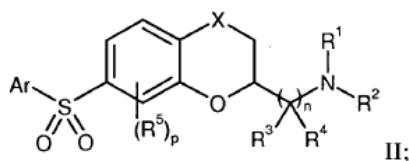
50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-SO_2$ y r es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-SO_2$, r es 1, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-SO_2$ y r es 0.

60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, X es $-CR^aR^b$, R^a y R^b son hidrógeno, Y es $-SO_2$, r es 0, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

65 En ciertas formas de ejecución de la invención, $Ar-s(O)_m$ ocupa la posición 7 del anillo del cromano. Estas formas de ejecución se representan mediante los compuestos de la fórmula II:



en la que n, p, X, Ar, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R³ y R⁴ son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R¹ y R² con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆;

hidroxi-alquilo C₁₋₆;

-CH₂-C(O)-OCH₃;

-CH₂-C(O)-NH-CH₃; o

ciano-alquilo C₁₋₆

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:

ciano-alquilo C₁₋₆;

aril-alquilo C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-R^h,

en el que:

Y es -C(O)- o -SO₂-;

r es el número 0, 1 ó 2; y

R^h es:

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

alcoxi C₁₋₆;

ciano-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

hidroxi;

amino;

NH-alquilamino C₁₋₆;

N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;

hidroxi-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxi puede estar acetilado;

arilo;

aril-alquilo C₁₋₆; o

aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

Referido a los restos R¹, R² y R^h, es decir, referido a los restos de aril-alquilo C₁₋₆, arilo o aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, "arilo" significa con preferencia fenilo o naftilo, en particular fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por restos R⁶, en los que cada R⁶ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxi o alcoxi C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.

En ciertas formas de ejecución, Ar es fenilo opcionalmente sustituido por flúor.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, p es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, X es -CR^aR^b-.

- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^a y R^b son hidrógeno.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, X es $-C(O)-$.
- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 2.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno está opcionalmente sustituido.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^3 y R^4 juntos forman $=NR^c$ en el que R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es (alquil C_{1-6})-carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} , aril-alquilo C_{1-6} , hidroxilo, o un heteroarilo o heterocíclico de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.
- 20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, uno de R^3 y R^4 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco o seis eslabones.
- 25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo, un grupo carbamilo, o un grupo urea.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo.
- 30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres a siete eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres a siete eslabones que incluye un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.
- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres eslabones.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cuatro eslabones.
- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de seis eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1 y R^3 y R^4 son hidrógeno.
- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno y R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-CH_2-C(O)-R^h$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-C(O)-R^h$.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-CH_2-SO_2-R^h$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-SO_2-R^h$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} y X es $-CR^aR^b-$.
- 65

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, X es -CR^aR^b- y R^a y R^b son hidrógeno.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno y p es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, p es el número 0 ó 1 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b- y R^a y R^b son hidrógeno.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno e Y es -C(O)-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -C(O)- y r es 1.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -C(O)-, r es 1, R^h es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino, N-alquilamino C₁₋₆ o N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -C(O)- y r es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -C(O)-, r es 0, R^h es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino, N-alquilamino C₁₋₆ o N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno e Y es -SO₂-.

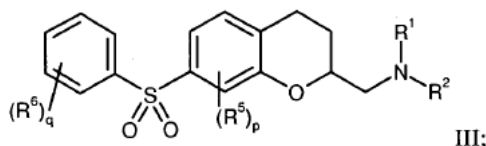
35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -SO₂- y r es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -SO₂-, r es 1, R^h es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino, N-alquilamino C₁₋₆ o N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -SO₂- y r es 0.

45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, n es 1, R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es - (CH₂)_r-Y-R^h, X es -CR^aR^b-, R^a y R^b son hidrógeno, Y es -SO₂-, r es 0, R^h es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino, N-alquilamino C₁₋₆ o N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula III:



50 en la que:

q es un número de 0 a 4;

cada R⁶ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; y

55 p, R¹, R², R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆;

60 hidroxialquilo C₁₋₆;

-CH₂-C(O)-OCH₃;
 -CH₂-C(O)-NH-CH₃; o
 ciano-alquilo C₁₋₆

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:

ciano-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 -(CH₂)_r-Y-R^h,
 en el que:

Y es -C(O)- o -SO₂-;

r es el número 0, 1 ó 2; y

R^h es:

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

alcoxi C₁₋₆;

ciano-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

hidroxi;

amino;

NH-alquilamino C₁₋₆;

N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;

hidroxi-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxilo puede estar acetilado;

arilo;

aril-alquilo C₁₋₆; o

aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En el contexto de los restos R¹, R² y R^h, es decir, en el contexto de aril-alquilo C₁₋₆, arilo o aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, "arilo" significa con preferencia fenilo o naftilo, en particular fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆, hidroxi, o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo, un grupo carbamilo o un grupo urea.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres a siete eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres a siete eslabones que incluye un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de tres eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cuatro eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de seis eslabones que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, q es el número 0 ó 1 y R^7 es halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1, R^5 y R^6 son halógeno, R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo.

- 10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-CH_2-C(O)-R^h$.

- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-C(O)-R^h$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-CH_2-SO_2-R^h$.

- 20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-SO_2-R^h$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} y p es el número 0 ó 1.

- 25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , p es el número 0 ó 1 y R^6 es halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$.

- 30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$ e Y es $-C(O)-$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$ y r es 1.

- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 1 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.

- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 1, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$ y r es 0.

- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 0 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.

- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 0, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$ e Y es $-SO_2-$.

- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$ y r es 1.

- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 1 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.

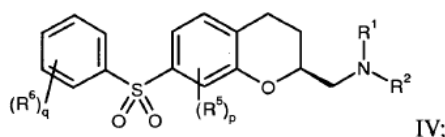
- 65 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 1, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$ y r es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 0 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 0, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula IV:



en la que p, q, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, R^1 y R^2 con independencia entre sí son:

hidrógeno;
alquilo C_{1-6} ;
hidroxi-alquilo C_{1-6} ;
 $-CH_2-C(O)-OCH_3$;
 $-CH_2-C(O)-NH-CH_3$; o
ciano-alquilo C_{1-6}

o uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es:

ciano-alquilo C_{1-6} ;
aril-alquilo C_{1-6} ; o
 $-(CH_2)_r-Y-R^h$,
en el que:

Y es $-C(O)-$ o $-SO_2-$;
r es el número 0, 1 ó 2; y
 R^h es:

alquilo C_{1-6} ;
cicloalquilo C_{3-8} ;
alcoxi C_{1-6} ;
ciano-alquilo C_{1-6} ;
halo-alquilo C_{1-6} ;
hidroxi;
amino;
NH-alquilamino C_{1-6} ;
N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino;
hidroxi-alquilo C_{1-6} cuyo grupo hidroxi puede estar acetilado;
arilo;
aril-alquilo C_{1-6} ; o
aril-alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En el contexto de los restos R^1 , R^2 y R^h , es decir, en el contexto de aril-alquilo C_{1-6} , arilo o aril-alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , "arilo" significa con preferencia fenilo o naftilo, en particular fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, p es el número 0 ó 1.

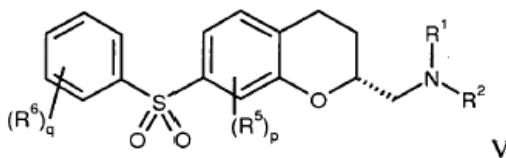
En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es el número 0 ó 1 y R^6 es halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, p es 0, q es el número 0 ó 1, R⁶ es halógeno, R¹ es hidrógeno y R² es metilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula V:



en la que p, q, R¹, R², R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, p es el número 0 ó 1.

10

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, q es el número 0 ó 1 y R⁶ es halógeno.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, R¹ y R² con independencia entre sí son:

hidrógeno;
alquilo C₁₋₆;
hidroxi-alquilo C₁₋₆;
-CH₂-C(O)-OCH₃;
-CH₂-C(O)-NH-CH₃; o
ciano-alquilo C₁₋₆

20

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:

ciano-alquilo C₁₋₆;
aril-alquilo C₁₋₆; o
-(CH₂)_r-Y-R^h,

25

en el que:

Y es -C(O)- o -SO₂-;
r es el número 0, 1 ó 2; y
R^h es:

30

alquilo C₁₋₆;
cicloalquilo C₃₋₈;
alcoxi C₁₋₆;
ciano-alquilo C₁₋₆;
halo-alquilo C₁₋₆;

35

hidroxi;
amino;
NH-alquilamino C₁₋₆;
N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;
hidroxi-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxilo puede estar acetilado;

40

arilo;
aril-alquilo C₁₋₆; o
aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

45

El contexto de los restos R¹, R² y R^h, es decir, en el contexto de aril-alquilo C₁₋₆, arilo o aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, "arilo" significa con preferencia fenilo o naftilo, en particular fenilo.

50

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, R¹ es hidrógeno y R² es metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, p es 0, q es el número 0 ó 1, R⁵ y R⁶ son halógeno, R¹ es hidrógeno y R² es metilo.

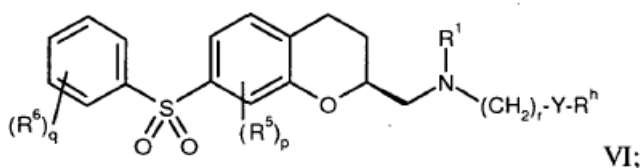
55

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R² es -(CH₂)_r-Y-R^h.

- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-CH_2-C(O)-R^h$.
- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-C(O)-R^h$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-CH_2-SO_2-R^h$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-SO_2-R^h$.
- 10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} y p es el número 0 ó 1.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , p es el número 0 ó 1 y R^6 es halógeno.
- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$ e Y es $-C(O)-$.
- 20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$ y r es 1.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 1 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.
- 25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 1, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.
- 30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$ y r es 0.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, n es 1, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 0 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.
- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-C(O)-$, r es 0, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.
- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$ e Y es $-SO_2-$.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$ y r es 1.
- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 1 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.
- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 1, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$ y r es 0.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 0 y R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o fórmula V, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$, Y es $-SO_2-$, r es 0, R^h es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino, N-alquilamino C_{1-6} o N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino, p es el número 0 ó 1, q es el número 0 ó 1 y R^5 y R^6 son halógeno.
- 65

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula VI:



en la que:

p y q con independencia entre sí son un número de 0 a 2;

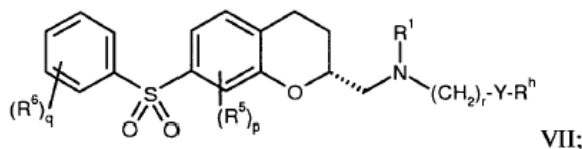
5 r es el número 0 ó 1;

Y es -C(O)- o -SO₂-;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁵, R⁶ y R^h tienen los significados definidos antes.

10 En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula VII:



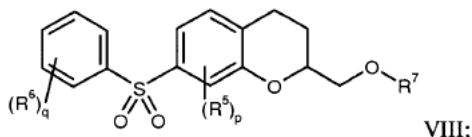
en la que:

p y q con independencia entre sí son un número de 0 a 2;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

15 r, Y, R⁵, R⁶ y R^h tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula VIII:



en la que:

20

R⁷ es:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

25

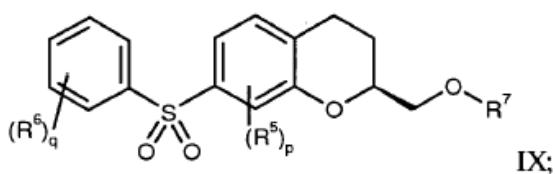
hetero-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-R^h; y

p, q, r, Y, R⁵, R⁶ y R^h tienen los significados definidos antes.

30 En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula IX:



en la que:

R⁷ es:

hidrógeno;

35

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

hetero-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-R^h; y

40

p, q, r, Y, R⁵, R⁶ y R^h tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos son de la fórmula IX:

en la que:

R^7 es:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} ;

cicloalquilo C_{3-8} ;

hetero-alquilo C_{1-6} ;

halo-alquilo C_{1-6} ; o

$-(CH_2)_r-Y-R^h$; y

p, q, r, Y, R^5 , R^6 y R^h tienen los significados definidos antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IX o fórmula X, R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

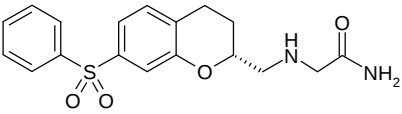
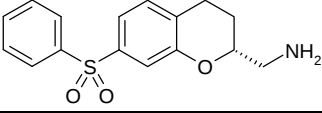
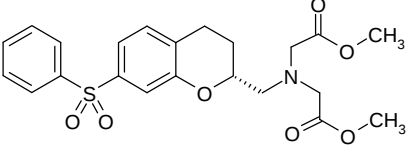
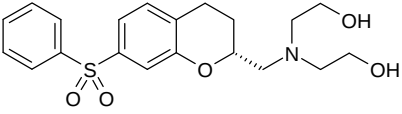
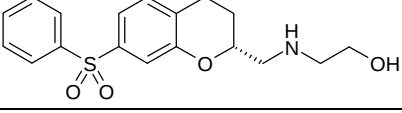
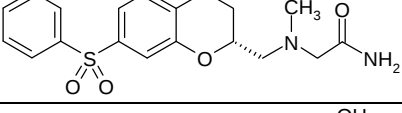
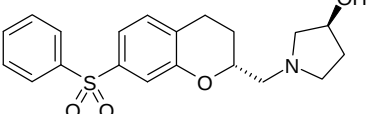
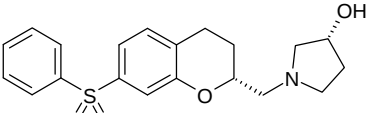
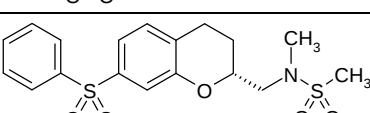
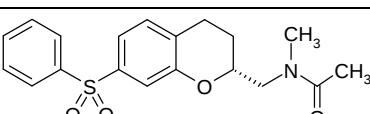
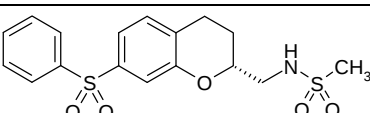
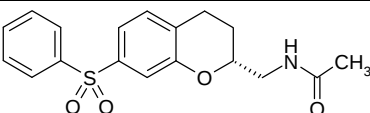
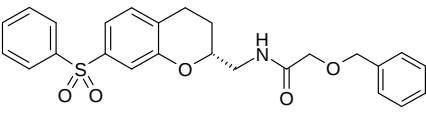
En cualquier ocasión en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g o R^h son alquilo o contienen un resto alquilo, dicho alquilo es con preferencia un alquilo inferior, es decir un alquilo C_1-C_6 y con mayor preferencia un alquilo C_1-C_4 .

En cualquiera de las formas de ejecución de la fórmula IV y fórmula IV, en la que R^1 o R^2 sean alquilo C_{1-6} , serán con preferencia metilo.

Los compuestos representativos con arreglo a los métodos de la invención se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

nº	Estructura	Nombre (Autonom)	p.f.
1		7-benzenosulfonyl-2-metilaminometil-croman-4-ona	157,8-189,6 (sal TFA)
2		7-benzenosulfonyl-2-metilaminometil-croman-4-ol	165,4-167,3 (sal TFA)
3		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amina	196,2-198,2 (sal TFA)
4		7-benzenosulfonyl-4-metil-2-metilaminometil-croman-4-ol	163,9-165,3
5		metilamida del ácido 7-benzenosulfonyl-2-metilaminometil-cromano-8-carboxílico	
6		(R)-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amina	271,8-273,0 (sal HCl)
7		(S)-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amina	270,0-270,4 (sal HCl)

nº	Estructura	Nombre (Autonom)	p.f.
8		(R)-2-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-acetamida	361
9		(R)-C-(7-benzenosulfonil-croman-2-il)-metilamina	304
10		(R)-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metoxycarbonilmetil-amino]-acetato de metilo	448
11		(R)-2-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol	392
12		2-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-etanol	348
13		(R)-2-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-acetamida	375
14		(R)-1-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-pirrolidin-(R)-3-ol	374
15		(R)-1-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-pirrolidin-(S)-3-ol	374
16		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida	396
17		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-N-metil-acetamida	360
18		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metanosulfonamida	382
19		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-acetamida	346
20		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-benciloxi-acetamida	452

nº	Estructura	Nombre (Autonom)	p.f.
21		(R)-1-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-1,3-dimetil-urea	375
22		(R)-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-urea	347
23		(R)-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de metilo	390
24		(R)-1-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-1-metil-urea	361
25		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-acetamida	362
26		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-isobutiramida	374
27		(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-etanosulfónico	396
28		(R)-1-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-3-metil-urea	361
29		(R)-acetato de 1-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-carbamoil]-etilo	418
30		(R)-N-(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-propionamida	129,5-131,5
31		(R)-1-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-propan-2-ol	362
32		(R)-2-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol	362
33		(R)-2-[(7-benzenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-N-metil-acetamida	375

nº	Estructura	Nombre (Autonom)	p.f.
34		(R)-2-[(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metilcarbamoilmetil-amino]-N-metil-acetamida	446
35		(R)-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-metil-amina	259,0-261,0
36		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amida del ácido (R)-ciclopropanosulfónico	422
37		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-ciclopropanosulfónico	408
38		(R)-[(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-acetonitrilo	343
39		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-propano-1-sulfónico	410
40		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-2,2,2-trifluor-etanosulfónico	450
41		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-propano-2-sulfónico	410
42		(R)-2-[[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-amino]-acetamida	218,0-220,3 (sal HCl)
43		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amida del ácido (R)-propano-1-sulfónico	424
44		(R)-2-[[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-amino]-etanol	226,1-228,3
45		(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amida del ácido (R)-etanosulfónico	410
46		(R)-C-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-il]-metilamina	257,1-258,9

nº	Estructura	Nombre (Autonom)	p.f.
47		(R)-1-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-piperidin-4-ol	388
48		(R)-N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-C,C,C-trifluor-metanosulfonamida	436
49		(R)-N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-benzenosulfonamida	444
50		(R)-N-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-metanosulfonamida	139,1-140,0
51		[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-amida del ácido (R)-etanosulfónico	414
52		[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-amida del ácido (R)-ciclopropanosulfónico	426
53		[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-amida del ácido (R)-propano-2-sulfónico	428
54		(R)-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-urea	365
55		(R)-1-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-3-metil-urea	379
56		(R)-2-[[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-amino]-N-metil-acetamida	393
57		(R)-N-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida	414
58		(R)-1-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-1-metil-urea	379
59		(R)-1-[7-(3-fluor-benzenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-1,3-dimetil-urea	393

nº	Estructura	Nombre (Autonom)	p.f.
60		[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amida del ácido (R)-etanosulfónico	427
61		(R)-2-[[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amino}-acetamida	393
62		(R)-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-carbamato de etilo	394
63		(R)-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-(1-(R)-fenil-etil)-amina	426
64		(R)-1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-3-metil-urea	393
65		(R)-[7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil]-(1-fenil-etil)-amina	408
66		(R)-1-[(7-benceno sulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-(S)-propan-2-ol	362
67		(R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-(R)-propan-1-ol	362
68		(R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-(S)-propan-1-ol	362
69		(R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-propano-1,3-diol	378
70		(R)-3-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-(R)-propano-1,2-diol	378
71		(R)-[7-bencenosulfonil-croman-2-il]-metanol	305
72		(R)-7-bencenosulfonil-2-metoximetil-cromano	319

TABLA 1

Síntesis

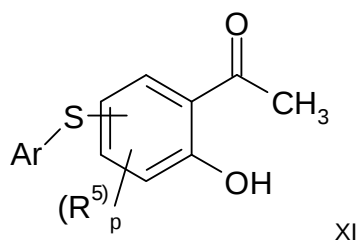
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos descritos en los esquemas ilustrativos de reacciones de síntesis que se presentan y exponen a continuación.

Los materiales y reactivos de partida utilizados para obtener estos compuestos son por lo general productos suministrados por proveedores comerciales, por ejemplo la empresa Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia, acordes con los procedimientos publicados en obras de referencia como son los manuales Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención y los expertos en la materia podrán intuir varias modificaciones de dichos esquemas de reacción de síntesis que sugiere la misma descripción contenida en esta solicitud.

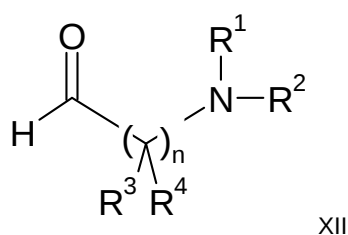
Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacción de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante técnicas convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera inerte y presión atmosférica, a una temperatura comprendida entre -78 °C y 150 °C, con mayor preferencia entre 0 °C y 125 °C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. en torno a 20 °C.

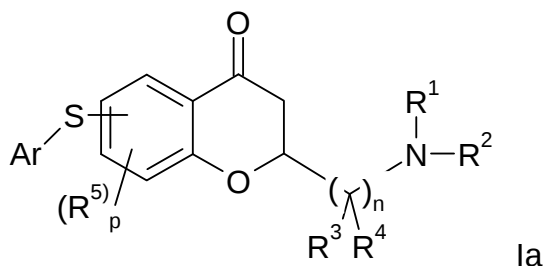
En general, los compuestos de la invención pueden sintetizarse en un proceso que consta de los pasos siguientes: en un primer paso se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XI)



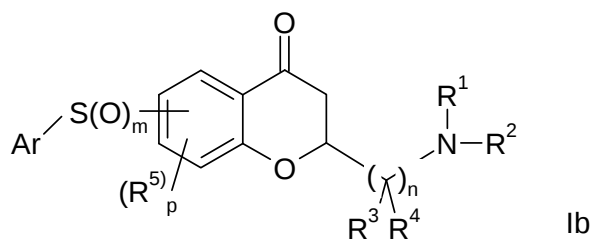
con un compuesto de la fórmula (XII)



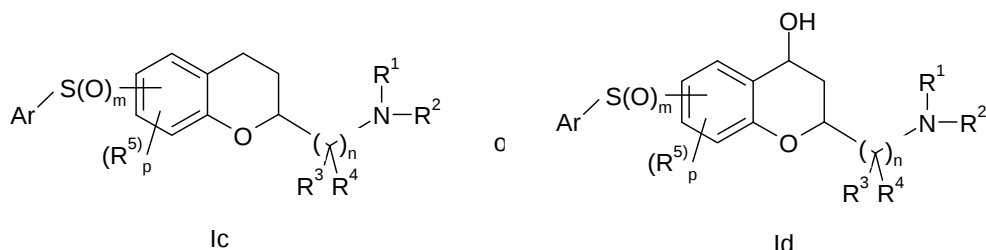
para obtener un compuesto de la fórmula (Ia)



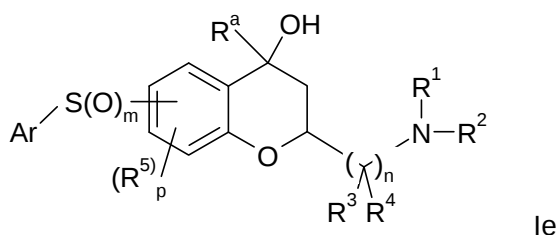
que opcionalmente se oxida para obtener un compuesto de la fórmula (Ib)



que opcionalmente se reduce para obtener un compuesto de la fórmula (Ic) o (Id)



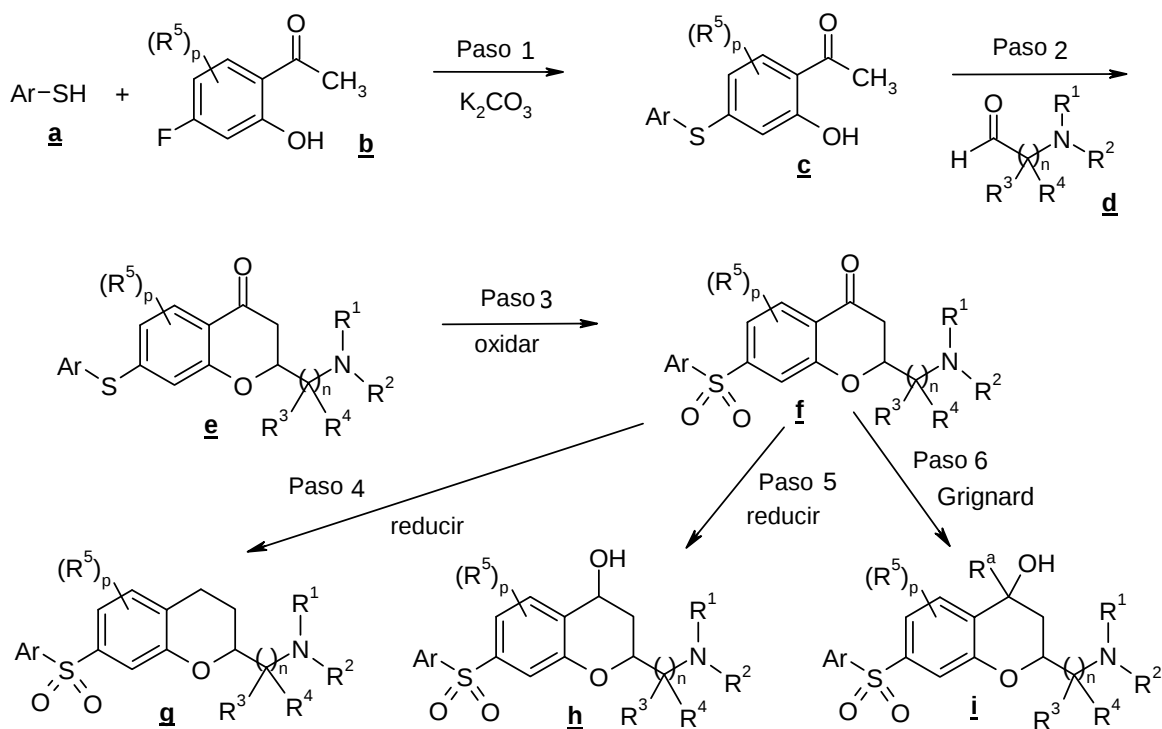
o dicho compuesto Ib se somete a una reacción de Grignard para obtener un compuesto de la fórmula (Ie)



5 en la que Ar, de R¹ a R⁵, R^a, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente.

A continuación se describe la síntesis con mayor detalle:

10 En el siguiente esquema A se representa un procedimiento de síntesis, que puede aplicarse para obtener los compuestos de la invención, en los que n, p, Ar, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos antes.

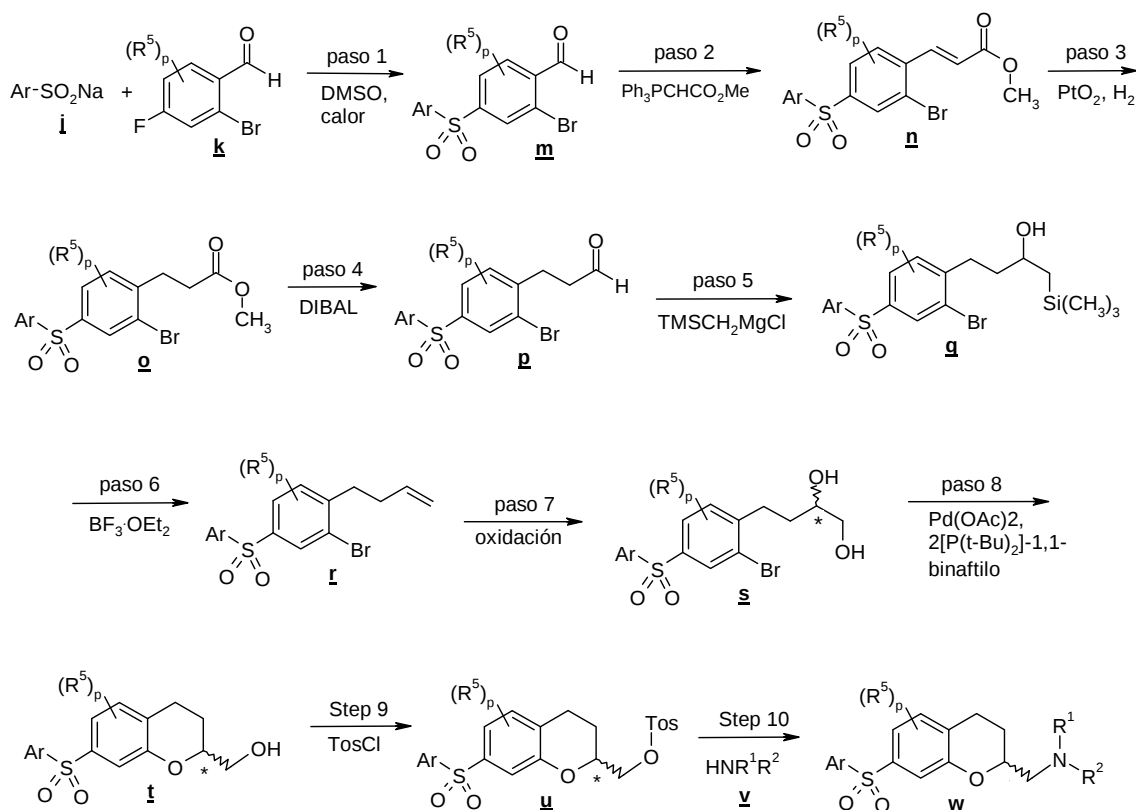


ESQUEMA A

En el paso 1 del esquema A, se hace reaccionar el compuesto ariltiol a con el acetil-fluorfenol b en presencia de una base débil, por ejemplo el carbonato potásico, para obtener un compuesto arilsulfanil-fenol c. Entonces se trata el compuesto c con un amino-aldehído d en el paso 2 para obtener una arilsulfanil-cromanona e. En el paso 3 se oxida el grupo sulfanilo del compuesto e para obtener una arilsulfonil-cromanona f. Se puede someter al compuesto f a una reducción en el paso 4 para convertir el grupo carbonilo del compuesto f en un grupo metileno y obtener de este modo un compuesto arilsulfonil-cromano g. La reducción del paso 4 puede llevarse a cabo, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en condiciones ácidas. Como alternativa, con el siguiente paso 5 en diferentes condiciones reductoras, por ejemplo una hidrogenación en presencia de Pd/C , puede obtenerse un compuesto hidroxicromano h. Mediante otra alternativa más puede llevarse a cabo una reacción de Grignard en el paso 6 con un reactivo alquilo de Grignard R^aMgX (R^a es alquilo y X es halógeno), para obtener el compuesto i. Los compuestos g, h y i son compuestos de la fórmula I según esta invención.

Son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema A. Por ejemplo, uno de R^1 y R^2 puede ser un grupo protector que se elimina después del paso 4, 5 ó 6. La reacción ulterior del grupo $-\text{NR}^1\text{R}^2$ puede llevarse a cabo después del paso 4, 5 ó 6. El paso de oxidación 3 puede omitirse, obteniéndose compuestos, en los que m es 0, o pueden variarse las condiciones de oxidación para obtener compuestos en los que m es 1.

El siguiente esquema B ilustra otro procedimiento de síntesis, que puede utilizarse para la obtención de compuestos de la invención, cuya estereoquímica específica puede trasladarse al producto final. Las variables p , Ar , R^1 , R^2 y R^5 tienen los significados definidos antes.



ESQUEMA B

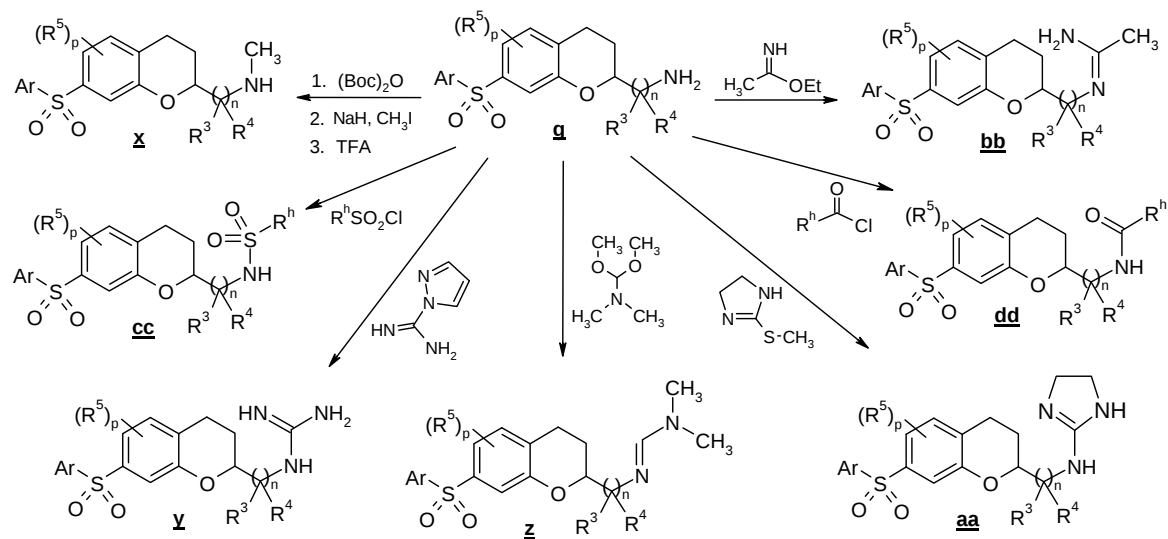
En el paso 1 del esquema B se hace reaccionar un arilsulfonato sódico i y fluorbenzaldehído k para formar un arilsulfonil-benzaldehído m. Se trata el compuesto m en el paso 2 con trifenilfosfoanilidina-acetato de metilo para obtener el compuesto cinamato n. En el paso 3 se trata el cinamato n con hidrógeno en presencia de dióxido de platino para obtener el correspondiente compuesto propionato de arilo o. Se somete el propionato o a una reducción en el paso 4 por tratamiento con hidruro de diisobutil-aluminio u otro agente reductor de tipo hidruro similar para obtener el compuesto aldehído p. En el paso 5 se hace reaccionar el aldehído p con cloruro de trimetilsililmagnesio para obtener el compuesto trimetilsililo q. En el paso 6 se trata el compuesto q con eterato de trifluoruro de boro para obtener el compuesto butenilo r.

En el paso 7 se somete al compuesto r a una reacción de oxidación enantioselectiva en presencia de osmato potásico para obtener el compuesto diol s. Cuando se efectúa la reacción del paso 7 en presencia de éter de hidroquinidina(antraquinona-1,4-diilo), se obtiene un estereoisómero específico del centro quiral indicado con un asterisco. Con la oxidación del paso 7 en presencia de éter de hidroquinidina(antraquinona-1,4-diilo) se obtienen los demás estereoisómeros, tal como se indica en los ejemplos que siguen.

En el paso 8 se efectúa un cierre de anillo por tratamiento del diol s con diacetato de paladio en presencia de 2[P(t-Bu)₂]-1,1-binaftilo, obteniéndose el compuesto cromano t. Se trata el cromano t con cloruro de tosilo para formar el tosilato de cromano u en el paso 9. En el paso 10 se hace reaccionar el tosilato u con la amina v para obtener el cromano w, que es un compuesto de la fórmula I según la invención.

Son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema B. En una de tales variaciones se sustituye el cloruro de tosilo en el paso 9 por azida sódica para formar el correspondiente compuesto azido, que después se reduce para obtener el compuesto w, en el que R¹ y R² son hidrógeno.

Cuando R¹ y R² son hidrógeno, los grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden someterse a diversas reacciones para obtener grupos funcionales monoalquilamino, dialquilamino, amidinilo, guanidinilo, imidazolinilo, imidazolinilamino, sulfonamida, carboxamida, urea, carbamato y otros, tal como se muestra en el esquema C.



ESQUEMA C

En el esquema C puede protegerse el compuesto arilsulfonil-cromano g, someterse a metilación en condiciones reductoras y después desprotegerse para obtener el compuesto metilamino x. Entonces se puede someter el compuesto x a otra alquilación (no representada) para obtener el correspondiente compuesto dimetilamino u otro dialquilamino.

El compuesto g puede hacerse reaccionar con el clorhidrato de la 1H-pirazol-1-carboxamida en presencia de un catalizador amina y en un disolvente aprótico polar para obtener el compuesto guanidina y. Como alternativa puede hacerse reaccionar el compuesto g con el dimetil-acetal de la dimetilformamida para obtener el compuesto formamidina z. Otra alternativa más consiste en tratar el compuesto g con 2-metilsulfanil-4,5-dihidro-1H-imidazol para obtener el compuesto imidazolinilamino aa. Otra alternativa adicional consiste en la reacción del compuesto g con imidato de etilo (acetimidato de etilo) para obtener el compuesto acetamidina bb. En otras alternativas más puede tratarse el compuesto g con un cloruro de sulfonilo para obtener el compuesto sulfonamida cc, o puede tratarse con un cloruro de acilo para obtener el compuesto dd.

Los detalles específicos para obtener los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

Utilidad

Los compuestos de la invención tienen afinidad selectiva con los receptores 5-HT, incluido el receptor de la 5-HT₆ y el de la 5-HT_{2A} o ambos, por lo que se espera que sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos de humor, la migraña, la

enfermedad de Alzheimer (intensificación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia, bulimia y obesidad, los ataques de pánico, la acatisia, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), abstinencia del abuso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Se espera además que dichos compuestos sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo el trastorno intestinal funcional y el síndrome del intestino irritable.

Ensayo

La farmacología de los compuestos de esta invención se determina por procedimientos reconocidos de la técnica. A continuación se describen las técnicas "in vitro" para determinar las afinidades de los compuestos de ensayo con el receptor de la 5-HT₆ y con el receptor de la 5-HT_{2A} mediante ensayos de fijación de radioligando y ensayos funcionales, descritos a continuación.

Administración y composición farmacéutica

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen

los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contienen el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

EJEMPLOS

Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben tomarse como limitaciones del alcance de la presente invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma. En los ejemplos pueden utilizarse las abreviaturas siguientes.

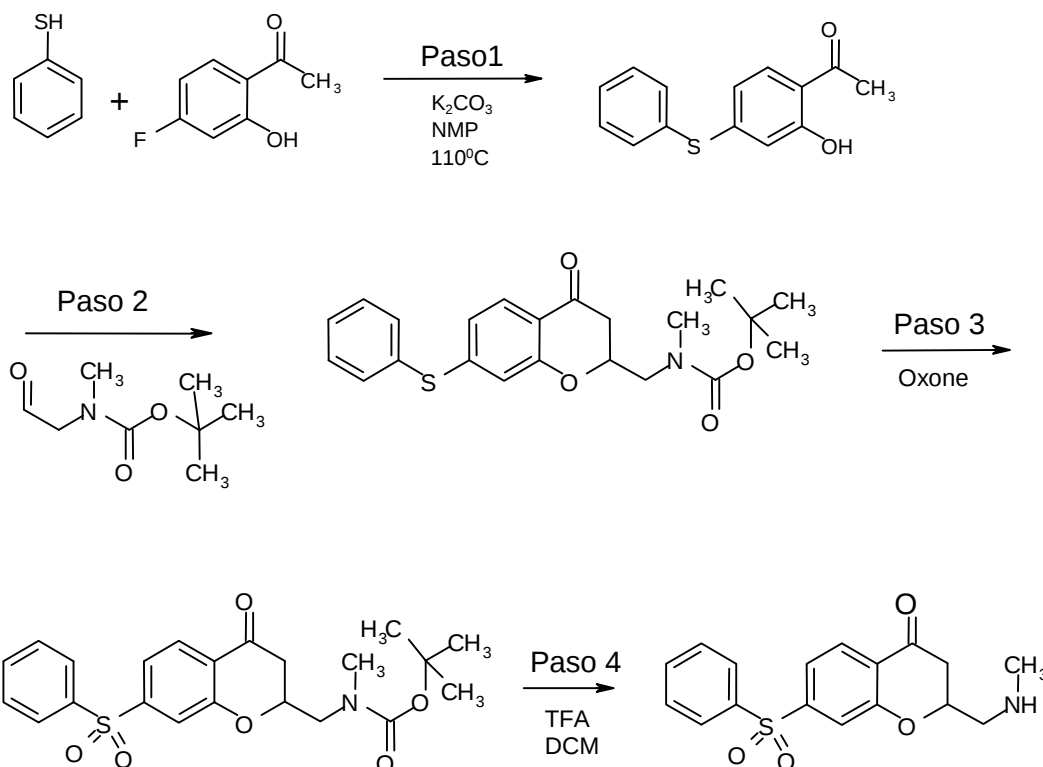
Abreviaturas

DCM	diclorometano/cloruro de metileno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
tBuOH	tert-butanol
CG	cromatografía de gases
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NMP	N-metil-pirrolidinona
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
LDA	diisopropilamina de litio
CCF	cromatografía de capa fina
LAH	hidruro de litio y aluminio

Ejemplo 1

7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-croman-4-ona

El procedimiento de síntesis del ejemplo 1 se representa en el siguiente esquema D.

**ESQUEMA D****Paso 1****5 1-(2-hidroxi-4-fenilsulfanil-fenil)-etanona**

A una solución de la 4-fluor-2-hidroxiacetofenona (3,083 g, 20 mmoles) en NMP (50 ml) se le añade el tiofenol (2,054 ml, 20 mmoles) y K_2CO_3 (8,293 g, 60 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante una noche. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua, se acidifica por adición de HCl (diluido) y se extrae con Et_2O . Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 1-(2-hidroxi-4-fenilsulfanil-fenil)-etanona (4,980 g de aceite), que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2**15 metil-(4-oxo-7-fenilsulfanil-croman-2-ilmetil)-carbamato de tert-butilo**

A una solución de la 1-(2-hidroxi-4-fenilsulfanil-fenil)-etanona (244 mg, 1 mmol) y metil-(2-oxo-etil)-carbamato de tert-butilo (259 mg, 1,5 mmoles) (Tetrahedron 58, 1719-37, 2002) en tolueno (25 ml) se le añade la pirrolidina (71 mg, 1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 60 horas. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/ Et_2O , 3/1), obteniéndose el metil-(4-oxo-7-fenilsulfanil-croman-2-ilmetil)-carbamato de tert-butilo (134 mg, rendimiento: 34 %) en forma de aceite transparente.

Paso 3**25 (7-bencenosulfonil-4-oxo-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo**

A una solución de metil-(4-oxo-7-fenilsulfanil-croman-2-ilmetil)-carbamato de tert-butilo (200 mg, 0,5 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo/metanol/agua (1/1/1, 30 ml) se le añade la oxona (922 mg, 1,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se diluye la mezcla con agua y se separa el sólido por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (7-bencenosulfonil-4-oxo-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (186 mg, rendimiento: 86 %) en forma de vidrio amarillo que se utiliza sin más purificación para el siguiente paso de desprotección.

Paso 4**35 7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-croman-4-ona**

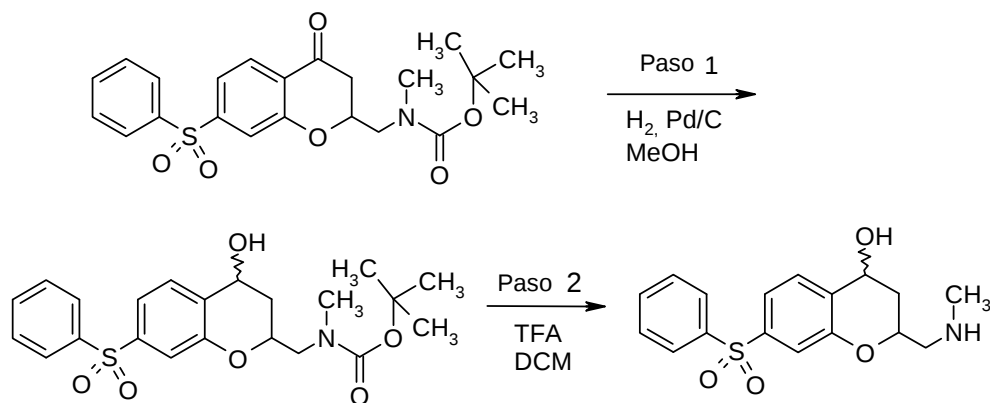
A una solución del (7-bencenosulfonil-4-oxo-croman-2-il)-metil-carbamato de tert-butilo (180 mg, 0,417 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade a temperatura ambiente el TFA (5 gotas). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 h, después se concentra con vacío. Se recristaliza el residuo en acetona/hexano, obteniéndose la 7-bencenosulfonil-2-

metilaminometil-croman-4-ona (69 mg, rendimiento: 50 %) en forma de sal del ácido trifluoracético; p.f. = 157,8-189,6 °C

Ejemplo 2

5 7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-croman-4-ol

El procedimiento de síntesis del ejemplo 2 se representa en el siguiente esquema E.



10 ESQUEMA E

Paso 1

(7-bencenosulfonil-4-hidroxi-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo

A una solución del (7-bencenosulfonil-4-oxo-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (216 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (40 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (20 mg) y se agita la mezcla con una presión de globo de H₂ durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (DCM/MeOH, 99/1), obteniéndose el (7-bencenosulfonil-4-hidroxi-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (159 mg, rendimiento: 74 %).

20 Paso 2

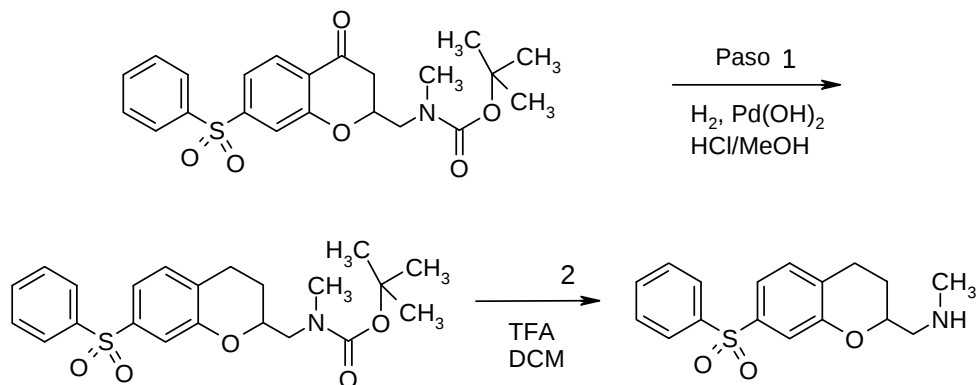
7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-croman-4-ol

A una solución del (7-bencenosulfonil-4-hidroxi-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (154 mg, 0,355 mmoles) en DCM (25 ml) se le añade el TFA (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h, después se concentra con vacío. Se recristaliza el residuo en acetona/hexano más 1 gota de EtOAc, obteniéndose el trifluoracetato del 7-bencenosulfonil-2-metilamino-croman-4-ol (74 mg, rendimiento: 63 %) en forma de polvo blanco; p.f. = 165,4-167,3 °C.

Ejemplo 3

30 (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 3 se representa en el siguiente esquema F.



ESQUEMA F

35 Paso 1

(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo

A una solución del (7-bencenosulfonil-4-oxo-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (155 mg, 0,359 mmoles) en MeOH (50 ml) se le añade el Pd(OH)₂ (10 mg) y HCl (concentrado, 5 gotas). Se agita la mezcla en un aparato de Parr con presión de H₂ (50 psi) durante 3 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se neutraliza el líquido filtrado con Na₂CO₃. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (DCM/MeOH, 99/1), obteniéndose el (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (147 mg, rendimiento: 98 %) en forma de vidrio transparente.

Paso 2

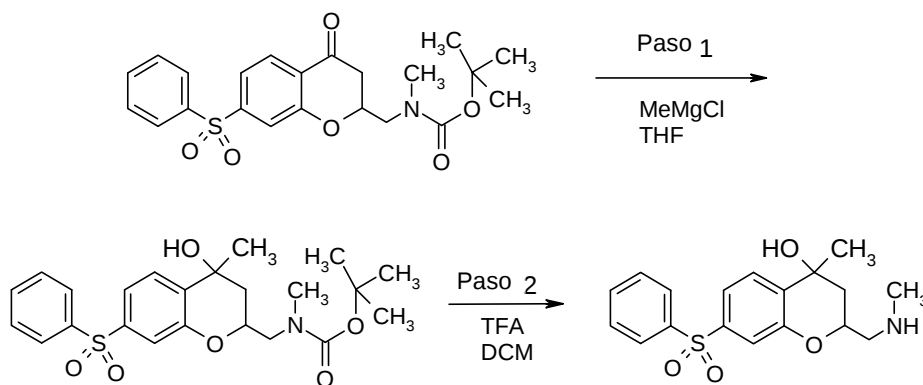
(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina

A una solución del (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (125 mg, 0,299 mmoles) en DCM (25 ml) se le añade el TFA (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h y después se concentra con vacío. Se recristaliza el residuo en acetona/hexano más EtOAc, obteniéndose la (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina (76 mg, rendimiento: 80 %) en forma de agujas blancas; p.f. = 196,2-198,2 °C.

Ejemplo 4

7-bencenosulfonil-4-metil-2-metilaminometil-croman-4-ol

El procedimiento de síntesis del ejemplo 4 se representa en el siguiente esquema G.



ESQUEMA G

Paso 1

(7-bencenosulfonil-4-hidroxi-4-metil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo

A una solución del (7-bencenosulfonil-4-oxo-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (216 mg, 0,5 mmoles) en THF (25 ml) se le añade a 0°C el MeMgCl (3,0 M en THF, 0,208 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 6 h. Se interrumpe la reacción por adición de agua y se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se extrae el residuo acuoso con DCM, se secan los extractos orgánicos con Na₂SO₄, se filtran y concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (DCM/ MeOH, 97/3), obteniéndose el (7-bencenosulfonil-4-hidroxi-4-metil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (214 mg, rendimiento: 96 %) en forma de sólido cristalino amarillo.

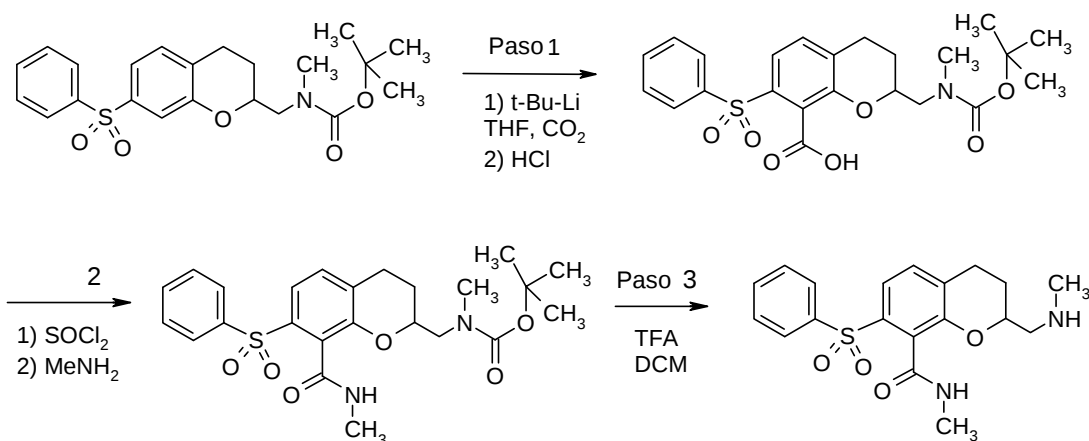
Paso 2

7-bencenosulfonil-4-metil-2-metilaminometil-croman-4-ol

A una solución del (7-bencenosulfonil-4-hidroxi-4-metil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (212 mg, 0,474 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade el TFA (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (DCM/MeOH/TEA), obteniéndose el 7-bencenosulfonil-4-metil-2-metilaminometil-croman-4-ol (63 mg, rendimiento: 38 %) en forma de sal trifluoracetato; p.f. = 163,9-165,3 °C.

Ejemplo 5: metilamida del ácido 7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-cromano-8-carboxílico

El procedimiento de síntesis del ejemplo 5 se representa en el siguiente esquema H.

**ESQUEMA H****Paso 1: ácido 7-benzenesulfonyl-2-[(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-cromano-8-carboxílico**

- 5 A una solución del (7-benzenesulfonyl-4-oxo-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (141 mg, 0,338 mmoles) en THF (15 ml) enfriada a -78°C se le añade por goteo el t-BuLi (1,7M en hexanos, 0,68 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 horas, después se interrumpe la reacción con CO₂ (gas) y se diluye la mezcla con agua. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se lava el residuo acuoso con Et₂O y después se acidifica, obteniéndose un precipitado blanco que se filtra y se seca, obteniéndose el ácido 7-benzenesulfonyl-2-[(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-cromano-8-carboxílico (55 mg, rendimiento: 35 %) en forma de polvo blanco.

Paso 2: (7-benzenesulfonyl-8-metilcarbamoil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo

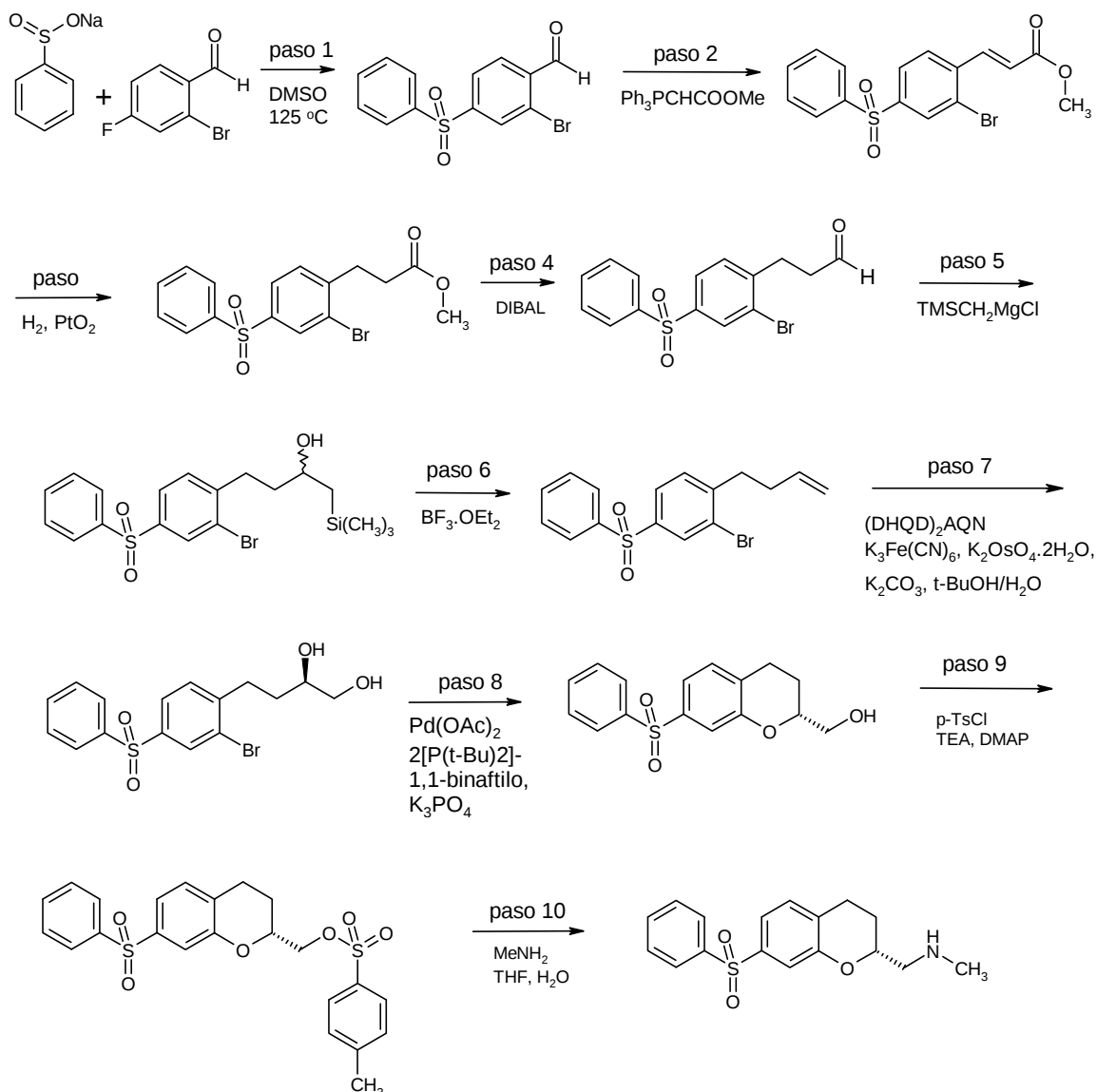
- 15 A una solución del ácido 7-benzenesulfonyl-2-[(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-cromano-8-carboxílico (52 mg, 0,113 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade el SOCl₂ (25 µl, 0,339 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a refluxo durante 2 horas, después se le añade una solución de MeNH₂ (al 40% en agua, 0,5 ml) en acetonitrilo (5 ml) y se mantiene la mezcla en agitación durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (DCM/MeOH, 98/2), obteniéndose el (7-benzenesulfonyl-8-metilcarbamoil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de tert-butilo (52 mg, rendimiento: 98 %) en forma de aceite transparente.

Paso 3**metilamida del ácido 7-benzenesulfonyl-2-metilaminometil-cromano-8-carboxílico**

- 25 A una solución del (7-benzenesulfonyl-8-metilcarbamoil-croman-2-il)-metil-carbamato de tert-butilo (52 mg, 0,109 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a t.amb. el TFA (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 h y después se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (DCM/MeOH/TEA), obteniéndose la metilamida del ácido 7-benzenesulfonyl-2-metilaminometil-cromano-8-carboxílico (15 mg, rendimiento: 37 %) en forma de aceite marrón; EM (M+H) = 375.

Ejemplo 6**((R)-7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amina**

El procedimiento de síntesis del ejemplo 6 se representa en el esquema I.

**ESQUEMA I****Paso 1****5 4-bencenosulfonil-2-bromo-benzaldehído**

Se calienta a 125°C durante una noche una mezcla de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (10,2 g, 50 mmoles) y bencenosulfonato sódico (8,21 g, 50 mmoles) en DMSO (100 ml). Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 4/1), obteniéndose el 4-bencenosulfonil-2-bromo-benzaldehído (5,26 g, rendimiento: 32 %) en forma de sólido cristalino blanco.

Paso 2**(E)-3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-acrilato de metilo**

A una solución del 4-bencenosulfonil-2-bromo-benzaldehído (7,47 g, 23,0 mmoles) en tolueno (100 ml) se le añade a t.amb. y en atmósfera de Ar el (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (7,68 g, 23,0 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc), obteniéndose el (E)-3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-acrilato de metilo (8,52 g), mezclado con una cantidad menor del isómero Z.

Paso 3**3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-propionato de metilo**

A una solución del (E)-3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-acrilato de metilo (8,52 g) en una mezcla de EtOH/THF (2/1, 150 ml) se le añade en atmósfera de N₂ el PtO₂ (0,45 g). Se monta un globo lleno de H₂ y se sustituye el N₂ por H₂, entonces se agita la mezcla reaccionante durante 4 h 30 min. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado

con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 85/15), obteniéndose el 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-propionato de metilo (6,73 g).

Paso 4

5 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-propionaldehído

A una solución del 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-propionato de metilo (6,73 g, 17,6 mmoles) en DCM (100 ml) se le añade a -78°C y en atmósfera de argón el hidruro de diisobutil-aluminio (1,0M en tolueno, 17,6 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante a -78°C durante 90 minutos y entonces se le añade a -78°C el MeOH (aprox. 7 ml).
10 Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se le añade HCl (2M) y se extrae dos veces con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 8/2), obteniéndose el 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-propionaldehído (4,57 g, rendimiento: 74 %).

Paso 5

15 4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-1-trimetilsilanil-butan-2-ol

A una solución del 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-propionaldehído (4,77 g, 13,5 mmoles) en THF (40 ml) se le añade a -78°C y en atmósfera de argón el cloruro de trimetilsililmagnesio (1M en Et₂O, 27,3 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C y se agita durante 3 horas, después se interrumpe la reacción mediante la adición a 0°C de una solución tampón de pH = 2 de KHSO₄/Na₂SO₄ (10%). Se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 8/2), obteniéndose el 4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-1-trimetilsilanil-butan-2-ol (4,60 g, rendimiento: 77 %).
20

Paso 6

25 4-bencenosulfonil-2-bromo-1-but-3-enil-benceno

A una solución de 4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-1-trimetilsilanil-butan-2-ol (4,38 g) en DCM (80 ml) se le añade a 0°C y en atmósfera de N₂ el BF₃·OEt₂ (3,76 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se interrumpe la reacción por adición de NaHCO₃ (solución saturada). Se extrae la mezcla dos veces con DCM, se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 9/1), obteniéndose el 4-bencenosulfonil-2-bromo-1-but-3-enil-benceno (3,38 g, rendimiento: 93 %).
30

Paso 7

35 (R)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol

Se enfría a 0°C una solución de osmato potásico dihidratado (1,19 mg, 0,0034 mmoles), diéter de hidroquinidina-(antraquinona-1,4-diilo) (7,32 mg, 0,00851 mmoles), ferricianuro potásico (843 mg, 2,55 mmoles) y K₂CO₃ (357 mg, 2,55 mmoles) en t-BuOH/H₂O (3,5 ml/4,5ml) y se le añade una solución de 4-bencenosulfonil-2-bromo-1-but-3-enil-benceno (299 mg, 0,851 mmoles) en t-BuOH (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante a 0°C durante 18 horas, después se le añade a 0°C el Na₂SO₃ (0,68 g). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la mezcla dos veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc), obteniéndose el (R)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol (193 mg) con 86% ee. Columna quiral: Chiralpak AS Analytical, hexano/isopropanol (75/25), caudal = 1,1 ml/min.
40

Paso 8

50 ((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol

A una solución del (R)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol (1,71 g) en THF (15 ml) se le añade en atmósfera de argón el acetato de paladio (30 mg), el 2[P(t-Bu)₂]-1,1-binaftilo racémico (53,1 mg) y K₃PO₄ (1,42 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 48 horas; entonces se le añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 6/4), obteniéndose el ((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol (1,20 g).
55

Paso 9

60 tolueno-4-sulfonato de (R)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetilo

A una solución del ((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol (202 mg, 0,663 moles) en DCM (3 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el cloruro de p-toluenosulfonilo (133 mg, 0,696 mmoles), trietilamina (0,139 ml, 0,995 mmoles) y dimetilaminopiridina (8,1 mg, 0,0663 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 7 horas, después se le añade agua y se extrae dos veces con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con
65

Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 7/3), obteniéndose el tolueno-4-sulfonato de (R)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetilo (278 mg, rendimiento: 91 %).

Paso 10

((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina

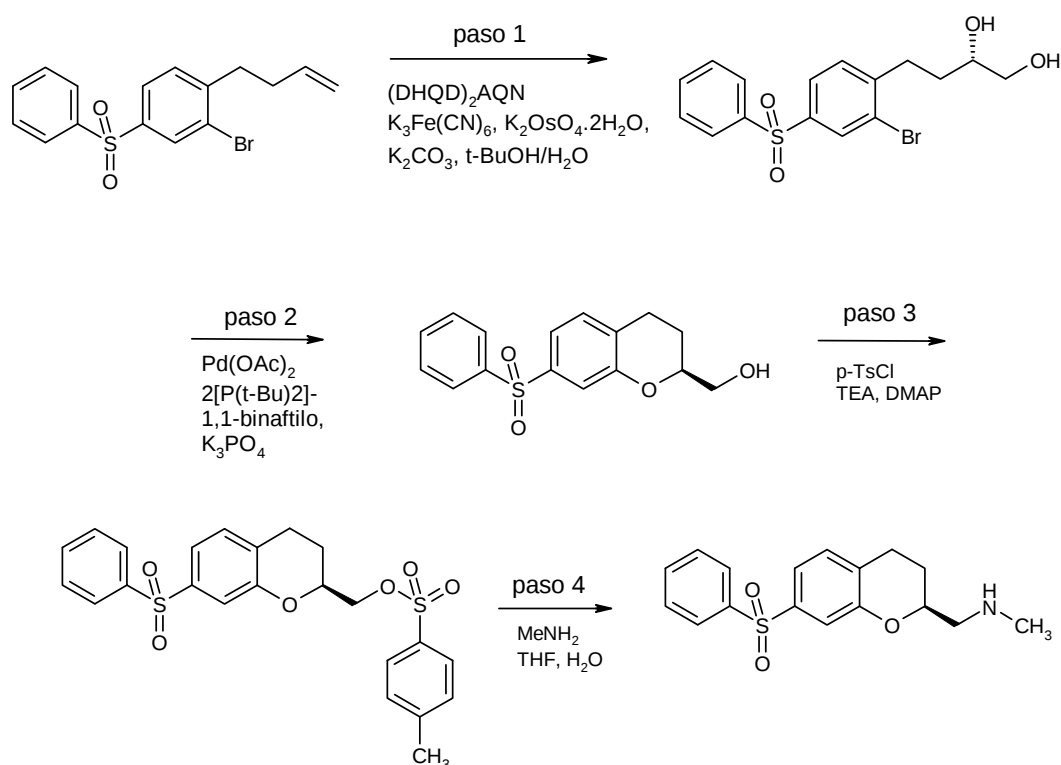
En un microondas se calienta a 100°C durante 6 horas una solución del tolueno-4-sulfonato de (R)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetilo (274 mg, 0,6 mmoles) y MeNH₂ (2M en THF, 5 ml). Entonces se le añade el MeNH₂ (al 40% en agua, 2 ml) y se calienta la mezcla en el microondas a 100°C durante una noche. Se le añade NaOH (del 10%) y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el producto deseado (172 mg). Se recrystaliza el producto en DCM, obteniéndose 8 mg de la ((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina con un 79% ee y por evaporación de las aguas madres se recuperan otros 164 mg. Por recrystalización en HCl etanólico se obtiene la correspondiente sal clorhidrato, p.f. = 271,8-273,0 °C.

De igual manera, pero utilizando el 3-fluor-fenil-sulfonato sódico en lugar del bencenosulfonato sódico, se obtiene la [(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amina, p.f. = 259,0-261,0 °C; EM (M+H) = 336.

Ejemplo 7

((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 7 se representa en el siguiente esquema F.



ESQUEMA F

Paso 1

(S)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol

Se obtiene el (S)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol con arreglo al procedimiento descrito para el correspondiente enantiómero (R) del paso 7 del ejemplo 6, pero sustituyendo el diéter de hidroquinina-(antraquinona-1,4-diilo) por el diéter de hidroquinidina-(antraquinona-1,4-diilo).

Paso 2

((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol

Se obtiene el ((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol con arreglo al procedimiento descrito para el correspondiente enantiómero (R) del paso 8 del ejemplo 6, pero sustituyendo el (S)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol por el (R)-4-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenil)-butano-1,2-diol.

Paso 3tolueno-4-sulfonato de (S)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetilo

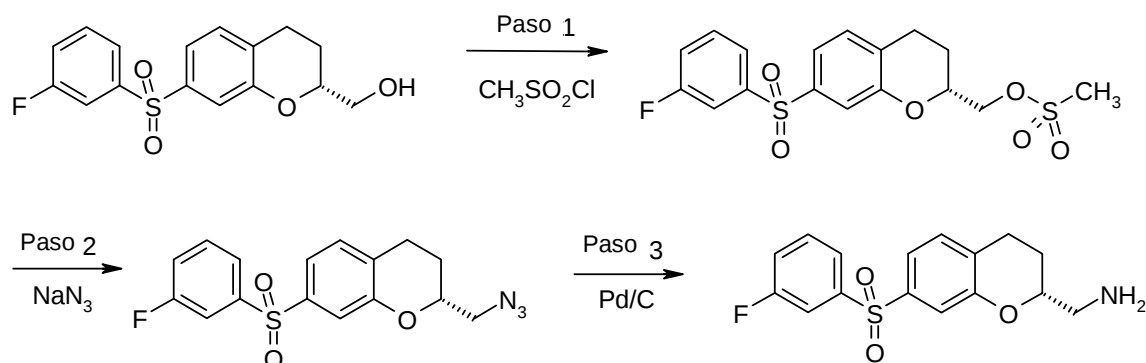
Se obtiene el tolueno-4-sulfonato de (S)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetilo con arreglo al procedimiento descrito para el correspondiente enantiómero (R) del paso 9 del ejemplo 6, pero sustituyendo el ((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol por el ((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol.

Paso 4((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina

Se obtiene la ((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina en forma de sal clorhidrato con arreglo al procedimiento descrito para el correspondiente enantiómero (R) del paso 10 del ejemplo 6, pero sustituyendo la ((S)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina por la ((R)-7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina; p.f. = 270,0-270,4 °C.

Ejemplo 8C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metilamina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 8 se representa en el siguiente esquema G.

ESQUEMA GPaso 1metanosulfonato de (R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetilo

A una solución del [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metanol (10,0 g, 0,032 moles) en 200 ml de cloruro de metileno se le añade a -10 °C el cloruro de metanosulfonilo (2,76 ml, 0,036 moles) y trietilamina (4,95 ml, 0,036 moles). Se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante una hora y después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 %. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexanos:EtOAc = 85:15), obteniéndose 11,35 g (92%) del metanosulfonato de (R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetilo.

Paso 2C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metil-azida

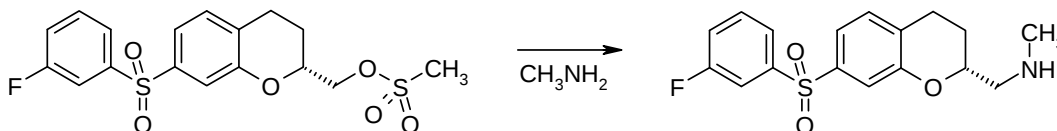
A una solución del metanosulfonato de (R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetilo (2,0 g, 4,99 mmoles) en 30 ml de NMP se le añade azida sódica (1,55 g, 0,024 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75° C con agitación durante dos horas. Se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae la mezcla resultante con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexanos:EtOAc = 3:2), obteniéndose 1,76 g (rendimiento cuantitativo) de la C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metil-azida.

Paso 3C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metilamina

A una solución de la C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metil-azida (1,76 g, 5,07 mmoles) en 30 ml de THF se le añade Pd al 10% sobre C (0,176 g). Se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de hidrógeno de 1,5 atmósferas durante 18 horas. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (cloruro de metileno/MeOH = 7:3), obteniéndose 1,53 g (94 %) de la C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metilamina; p.f. = 257,1-258,9 °C; EM (M+H) = 322.

Ejemplo 9[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amina

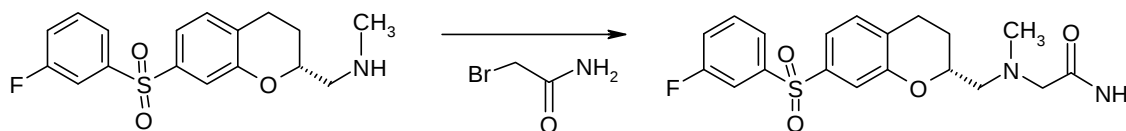
El procedimiento de síntesis del ejemplo 9 se representa en el esquema H.

ESQUEMA H

En un tubo sellado se calienta a 100 °C durante 24 horas una mezcla de de metanosulfonato de (R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetilo (1,145 g, 2,86 mmoles) y metilamina hidratada (10 ml). Se enfría la mezcla y se extrae con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (cloruro de metileno:MeOH = 4:1), obteniéndose 0,932 g (97%) de la [(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amina; p.f. = 259,0-261,0 °C; EM (M+H) = 336.

Ejemplo 102-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amino}-acetamida

El procedimiento de síntesis del ejemplo 10 se representa en el esquema I.

ESQUEMA I

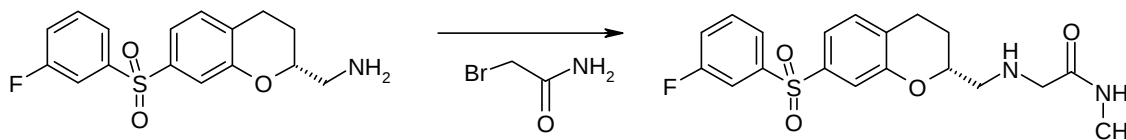
A una solución de la [(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amina (0,08 g, 0,28 mmoles) en DMF seca (2 ml) se le añade trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmoles) y 3-bromoacetamida (0,32 g, 0,24 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante seis horas, después se enfría y se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla reaccionante con éter de dietilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash (MeOH/cloruro de metileno = 1/4) se obtienen 0,08 g de la 2-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amino}-acetamida en forma de espuma. EM (M+H) = 393.

De igual manera, a partir de la (R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amina se obtiene la (R)-2-[(7-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amino}-acetamida, EM (M+H) = 375.

De igual manera, a partir de la (R)-C-(7-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metilamina se obtiene la (R)-2-[(7-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-amino}-acetamida, EM (M+H) = 361.

Ejemplo 112-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-amino}-N-metil-acetamida

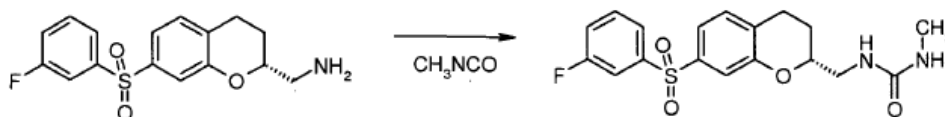
El procedimiento de síntesis del ejemplo 11 se representa en el esquema J.

ESQUEMA J

En un tubo sellable, a una solución de la C-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metilamina (0,07 g, 0,22 mmoles) y 2-cloro-N-metilacetamida (0,023 g, 0,22 mmoles) en DMF seca (3 ml) se le añade la trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmoles) y el NaI (0,01 g). Se sella el tubo y se calienta a 80°C durante cuatro horas, después se enfría y se interrumpe la reacción con adición de agua. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash (EtOAc: MeOH = de 99:1 a 97:3) se obtienen 0,044 g de la 2-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-amino}-N-metil-acetamida en forma de espuma. EM (M+H) = 393.

Ejemplo 121-[(R)-7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-3-metil-urea

El procedimiento de síntesis del ejemplo 12 se representa en el siguiente esquema K.



5 ESQUEMA K

A una solución de la C-[(R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-il]-metilamina (0,130 g, 0,405 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añade a 0 °C el isocianato de metilo (0,115 g, 2,03 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y entonces se interrumpe la reacción por adición de MeOH. Se reparte la mezcla entre agua y cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash (hexanos:EtOAc = 1:9) se obtienen 0,153 g de la 1-[(R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-ilmetil]-3-metil-urea en forma de espuma. EM (M+H) = 379.

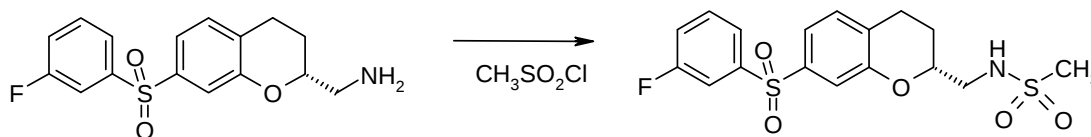
15 De igual manera, a partir de la (R)-C-(7-benzenesulfonyl-croman-2-il)-metilamina se obtiene la (R)-1-(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-3-metil-urea, EM (M+H) = 361.

Ejemplo 13

N-[(R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-ilmetil]-metanosulfonamida

20

El procedimiento de síntesis del ejemplo 13 se representa en el esquema L.



ESQUEMA L

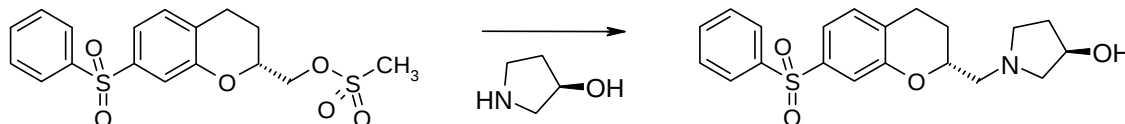
25

A una solución de la C-[(R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-il]-metilamina (0,28 g, 0,871 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añade la trietilamina (0,363 ml, 0,26 mmoles) y el cloruro de metanosulfonylo (0,071 g, 0,915 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas y entonces se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash (hexanos:EtOAc = 1:1) se obtienen 0,296 g de la N-[(R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-ilmetil]-metanosulfonamida en forma de espuma. EM (M+H) = 400.

Ejemplo 14

35 (R)-1-(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol

El procedimiento de síntesis del ejemplo 14 se representa en el esquema M.



40 ESQUEMA M

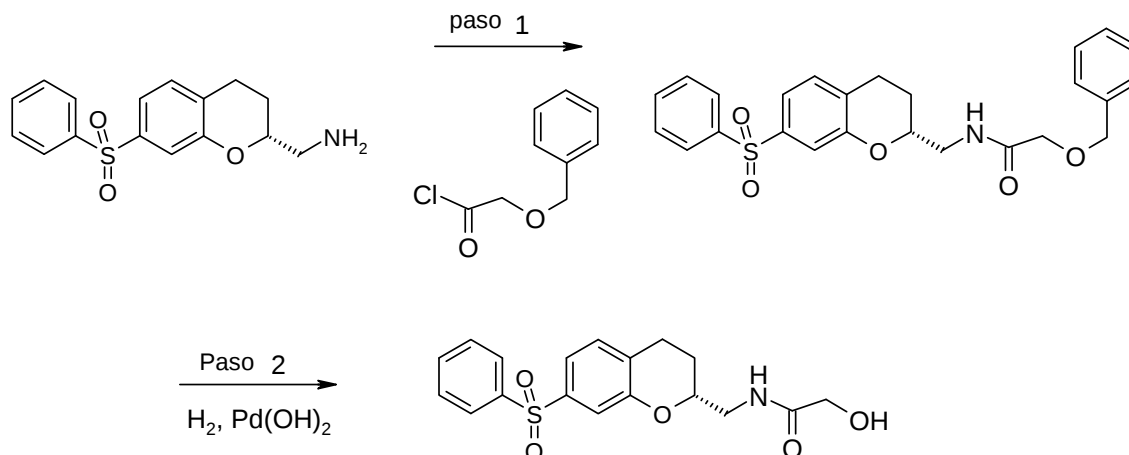
Se introducen en un tubo sellable el metanosulfonato de (R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-ilmetilo (0,052 g, 0,13 mmoles), la (R)-3-hidroxipirrolidina (0,035 g) y la NMP (0,5 ml), se sella el tubo y se calienta a 110 °C durante 18 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y éter de dietilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose 40,6 mg del (R)-1-(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol, EM (M+H) = 374.

Ejemplo 15

(R)-N-(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-acetamida

50

El procedimiento de síntesis del ejemplo 15 se representa en el esquema N.



ESQUEMA N

Paso 1 N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-2-benciloxi-acetamida

Se añaden a 0°C la (R)-C-(7-benzenosulfonyl-croman-2-il)-metilamina (130 mg, 0,43 mmoles), la trietilamina (0,3 ml) y cloruro de benciloxi-etilo (77 µl) a 3 ml de cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante tres horas y entonces se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash se obtienen 4,34 mg de la (R)-N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-2-benciloxi-acetamida.

Paso 2

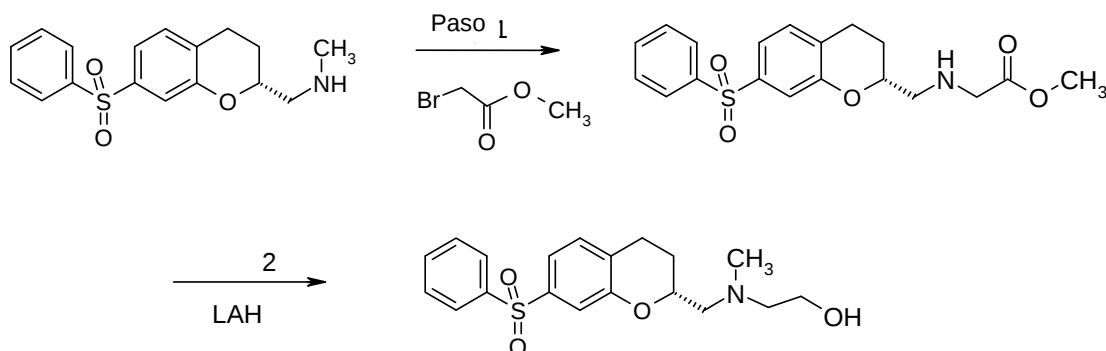
(R)-N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-acetamida

Se añade la (R)-N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-2-benciloxi-acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) y el catalizador de Perlman (12 mg) a 15 ml de MeOH y se hidrogena durante 18 horas con una presión de hidrógeno de 1,5 atmósferas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose 18,7 g de la (R)-N-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-acetamida, EM (M+H) = 362.

Ejemplo 16

(R)-2-[(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol

El procedimiento de síntesis del ejemplo 16 se representa en el esquema O.



ESQUEMA O

Paso 1

(R)-[(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-amino]-acetato de metilo

Se añaden la (R)-C-(7-benzenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-metil-amina (81 mg, 2,6 mmoles) y la trietilamina (0,2 ml) a 0,5 ml de NMP y se enfría la mezcla a 0 °C con agitación. Se añade el 2-bromoacetato de metilo (26 µl) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante dos horas, después se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se

secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash se obtienen 40 mg del (R)-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-acetato de metilo.

Paso 2

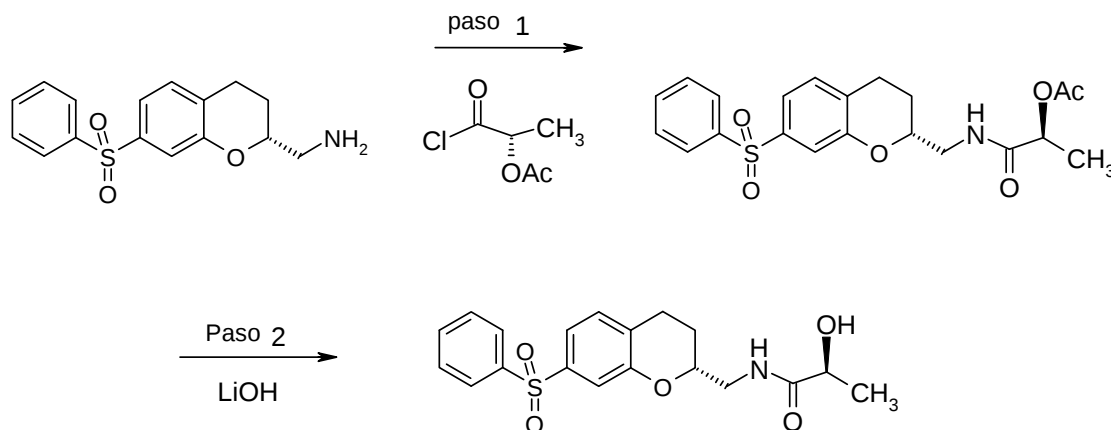
5 (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol

En atmósfera de Ar se disuelve el (R)-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-acetato de metilo (40 mg, 1 mmol) en 2 ml de THF seco. Se añade por goteo el LAH (0,25 ml de una solución 1M en THF) y se agita la mezcla reaccionante durante una hora. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de sulfato sódico. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en éter de dietilo y HCl 1 M en EtOH, obteniéndose 32,2 mg del (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol en forma de clorhidrato, EM (M+H) = 362.

15 Ejemplo 17

(R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-(R)-hidroxi-propionamida

El procedimiento de síntesis del ejemplo 16 se representa en el esquema P.



20 ESQUEMA P

Paso 1

(R)-acetato de 1-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-carbamoi]-etilo

Se añaden la (R)-C-(7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metilamina (57 mg, 0,19 mmoles), la trietilamina (0,02 ml) y acetato de 1-(R)-clorocarbonil-etilo a 1 ml de cloruro de metileno y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash se obtienen 7,59 mg del (R)-acetato de 1-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-carbamoi]-etilo.

Paso 2

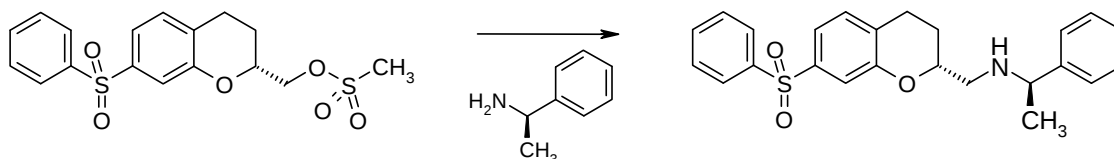
(R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-(R)-hidroxi-propionamida

Se disuelve el (R)-acetato de 1-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-carbamoi]-etilo (7,59 mg) en 1 ml de MeOH y se le añaden agua (0,25 ml) y LiOH (200 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante dos horas, después se interrumpe la reacción por adición de agua. Se forman cristales que se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan con vacío, obteniéndose 37 mg de la (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-(R)-hidroxi-propionamida. p.f. = 129,5-131,5 ° C; EM (M-H) = 374.

40 Ejemplo 18

(R)-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-((R)-1-fenil-etil)-amina

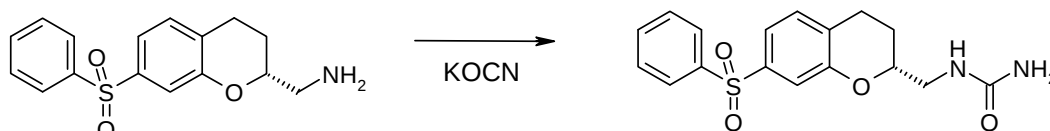
El procedimiento de síntesis del ejemplo 18 se representa en el esquema Q.

**ESQUEMA Q**

- Se añaden el metanosulfonato de (R)-7-(3-fluor-benzenesulfonyl)-croman-2-ilmetilo (1,43 g, 3,7 mmoles) y la (R)-1-fenil-etilamina (3 ml) a la NMP (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 110 °C durante 18 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción por adición de agua y se basifica la mezcla a pH 14 por adición de una solución acuosa 1M de NaOH. Se extrae la mezcla con éter de dietilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose 1,2 g de (R)-7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil-((R)-1-fenil-etil)-amina, EM (M+H) = 408.

Ejemplo 19**(R)-(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-urea**

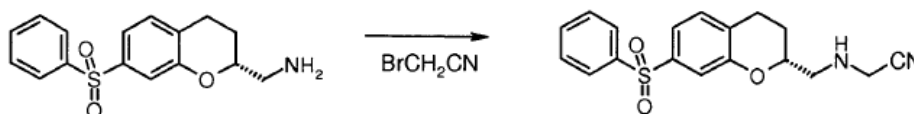
- El procedimiento de síntesis del ejemplo 19 se representa en el esquema R.

**ESQUEMA R**

- Se añade la C-(R)-7-benzenesulfonyl-croman-2-il)-metilamina (0,047 g, 0,15 mmoles) a una mezcla de 1 ml de EtOH, 0,1 ml de HOAc y 0,2 ml de agua. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden 0,2 ml de una solución acuosa de KOCN al 20 %. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante dos horas, después se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se concentran a presión reducida y se recoge el residuo en MeOH/cloruro de metileno (1:1), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 0,03 g de la (R)-(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-urea, EM (M+H) = 347.

Ejemplo 20**(R)-[(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-amino]-acetonitrilo**

El procedimiento de síntesis del ejemplo 20 se representa en el esquema S.

**ESQUEMA S**

- Se añaden la C-(R)-7-benzenesulfonyl-croman-2-il)-metilamina (0,053 g, 0,175 mmoles) y la trietilamina (0,2 ml) a 2 ml de cloruro de metileno y se enfría la mezcla a 0 °C. Se añade por goteo la bromoacetamida (12 ml) a la solución fría agitada y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (MeOH/cloruro de metileno = de 0:1 a 2,5:1), obteniéndose 0,034 g del (R)-[(7-benzenesulfonyl-croman-2-ilmetil)-amino]-acetonitrilo, EM (M+H) = 343.

Ejemplo 21**Formulaciones**

- Las preparaciones farmacéuticas para las distintas formas de administración se formulan del modo indicado en las tablas siguientes. "Ingrediente activo" o "principio activo" que figura en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

5 Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

10 Composición para la administración oral

Ingrediente	cantidad
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	cantidad
ingrediente activo	0,35 g
cloruro sódico, cantidad suf. hasta	isotónico
agua para inyectables, hasta	100 ml

- 15 Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyectables. Seguidamente se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para lograr que la solución sea isotónica. Se completa el peso de la solución con el resto del agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

20 Formulación para supositorios

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden y se mezclan en un baño de vapor todos los ingredientes a la vez y se vierte la masa fundida en moldes, que contienen 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
Vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C. Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar 100 g.

5

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 22

Estudios de fijación de radioligando

Este ejemplo ilustra los estudios de fijación de radioligando "in vitro" del compuesto de la fórmula I.

La actividad de fijación de compuestos de esta invención "in vitro" se determina del modo siguiente. Se efectúan por duplicado determinaciones de afinidad de ligando de la 5-HT₆ mediante la fijación en competencia de LSD-[H³] en membranas celulares derivadas de células HEK293 que expresan de modo estable el receptor recombinante de la 5-HT₆ humana. Se efectúan por duplicado determinaciones de afinidad de ligando 5-HT_{2A} mediante la fijación en competencia de cetanserina-[H³] (3-(2-(4-(4-fluorbenzoyl)piperidino)etil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinadiona) en membranas celulares derivadas de células CHO-K1 que expresan de modo estable el receptor recombinante de la 5-HT_{2A} humana. Las membranas se preparan a partir de las líneas celulares HEK293 con arreglo al método descrito por Monsma y col., Molecular Pharmacology, vol. 43, pp. 320-327, 1993 y a partir de las líneas celulares CHO-K1 por el método descrito por Bonhaus y col., Br. J. Pharmacol. Jun. 115(4), 622-8, 1995.

Para la estimación de la afinidad del receptor de la 5-HT₆, todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Para la estimación de la afinidad del receptor de la 5-HT_{2A}, todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 5 mM de ácido ascórbico, 4 mM de CaCl₂, pH 7,4 a 32°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros.

Se incuban los tubos de ensayo que contienen LSD-[H³] o cetanserina-[H³] (5 nM), ligando competidor, y la membrana en un baño de agua en agitación durante 75 min. a 37°C (para la 5-HT₆) o durante 60 min. a 32°C (para la 5-HT_{2A}), se filtran sobre placas Packard GF-B (pre-impregnadas con un 0,3 % de PEI) empleando un recolector celular Packard de 96 hoyos y se lavan 3 veces en 50 mM Tris-HCl enfriado con hielo. Se determina el LSD-[H³] o la cetanserina-[H³] fijados mediante recuento radiactivo por minuto, empleando un aparato Packard TopCount.

Se cuantifica el desplazamiento del LSD-[H³] o la cetanserina-[H³] de los sitios de fijación ajustando los datos de concentración-fijación [binding] a una ecuación lógica de 4 parámetros:

$$\text{binding} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

en la que Hill es la pendiente de Hill, [ligand] es la concentración de radioligando competidor e IC₅₀ es la concentración de radioligando que provoca una fijación específica semi-máxima de radioligando. El intervalo o ventana de fijación específica es la diferencia entre la Bmax y los parámetros basales.

Aplicando los procedimientos de este ejemplo se ensayan los compuestos de la fórmula I y se constata que son antagonistas selectivos de la 5-HT₆, antagonistas selectivos de la 5-HT_{2A} o de ambos. Por ejemplo, el compuesto

(S)-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina presenta un valor pKi de aproximadamente 10,0 para el receptor de la 5-HT_{2A}. Además, el compuesto (R)-(7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metanol presenta pKi de aproximadamente 9,07 para el receptor de la 5-HT₆.

- 5 En la tabla siguiente se recogen ejemplos de valores de pKi para los receptores de la 5-HT₆.

nº	pKi (5-HT ₆)	nº	pKi (5-HT ₆)	nº	pKi (5-HT ₆)	nº	pKi (5-HT ₆)
1	7,52	17	8,56	32	9,38	47	9,23
2	7,88	18	9,57	33	9,31	48	8,98
3	9,88	19	8,53	34	8,72	49	9,07
4	8,61	20	8,22	35	9,93	50	9,72
6	10,3	21	9,61	36	9,34	51	9,7
7	9,05	22	9,69	37	9,63	52	9,67
8	9,63	23	9,38	38	8,66	53	9,52
9	9,87	24	9,72	39	9,5	54	9,61
10	8,14	25	8,97	40	9,21	55	9,17
11	8,8	26	8,36	41	9,45	56	9,53
12	9,61	27	10,1	42	9,8	57	9,46
13	9,38	28	9,12	43	8,8	58	9,67
14	9,79	29	8,19	44	9,77	59	9,49
15	9,69	30	9,01	45	9,15	60	9,41
16	9,28	31	9,6	46	9,78	65	9,49

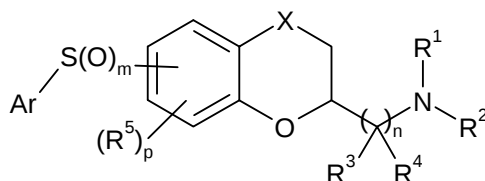
Ejemplo 23
Intensificación cognitiva

- 10 Las propiedades de intensificación cognitiva de los compuestos de la invención se ponen a prueba en un modelo cognitivo animal: el modelo del trabajo de reconocimiento de objetos. Se utilizan para ello ratas Wistar macho de 4 meses de edad (Charles River, Holanda). Se preparan los compuestos a diario, se disuelven en solución salina fisiológica y se ensayan en tres dosis. La administración se ejecuta siempre por vía i.p. (volumen inyectado: 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Pasados 30 minutos de la inyección del compuesto se inyecta el bromhidrato de escopolamina. Se forman dos grupos de ensayo iguales con 24 ratas y se ensayan a cargo de dos personas experimentadoras. El orden de ensayo de las dosis se determina de modo aleatorio. Los ensayos se efectúan empleando un doble protocolo en blanco. Se tratan todas las ratas una vez con cada una de las dosis previstas. El ensayo de reconocimiento de un objeto se realiza con arreglo al método propuesto por Ennaceur, A., Delacour, J., A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Datos de conducta, Behav. Brain Res. 31, 47-59, 1988.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero óptico individual, una mezcla racémica o no racémica de los mismos, en la que:

m es un número de 0 a 2;

n es un número de 1 a 3;

p es un número de 0 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -C(O)- o -CR^aR^b-,

en el que:

R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;

R¹ y R² con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆;

alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

hidroxil-alquilo C₁₋₆;

-CH₂-C(O)-OCH₃;

-CH₂-C(O)-NH-CH₃; o

ciano-alquilo C₁₋₆;

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:

un heteroarilo o heterocicilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

ciano-alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

aril-alquilo C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-R^h,

en el que:

Y es -C(O)- o -SO₂-;

r es el número 0, 1 ó 2; y

R^h es:

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₈;

alcoxi C₁₋₆;

ciano-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

hidroxil;

amino;

NH-alquilamino C₁₋₆;

N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;

hidroxil-alquilo C₁₋₆, cuyo grupo hidroxil puede estar acetilado;

arilo;

aril-alquilo C₁₋₆; o

aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo guanidinilo o un grupo amidinilo;

R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o uno de R³ y R⁴ junto con uno de R¹ y R² y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

o R³ y R⁴, juntos, pueden formar =NR^c en el que R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

cada R⁵ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil o alcoxi C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- m es un número de 0 a 2;
- n es un número de 1 a 3;
- 5 p es un número de 0 a 3;
- Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- X es -C(O)- o -CR^aR^b-,
 en el que:
- 10 R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;
- R¹ y R² con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; o hidroxilo-alquilo C₁₋₆;
 o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es: (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆,
 hidroxilo, o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de
 nitrógeno;
- 15 o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que
 contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S;
- o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo guanidinilo, un grupo
 amidinilo, un grupo carbamilo, o un grupo urea;
- R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 20 o uno de R³ y R⁴ junto con uno de R¹ y R² y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o
 seis eslabones;
- o R³ y R⁴, juntos, pueden formar =NR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 cada R⁵ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆,
 ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia de
 su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆.
- 25
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero óptico individual,
 una mezcla racémica o no racémica del mismo,
 en el que:
- 30 m es un número de 0 a 2;
- n es un número de 1 a 3;
- p es un número de 0 a 3;
- Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 35 X es -C(O)- o -CR^aR^b-,
 en el que:
- R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;
- R¹ y R² con independencia entre sí son:
- 40 hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 hidroxilo-alquilo C₁₋₆;
 -CH₂-C(O)-OCH₃;
 -CH₂-C(O)-NH-CH₃; o
 ciano-alquilo C₁₋₆
- 45 o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es: ciano-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 -(CH₂)_r-Y-R^h,
 en el que:
- 50 Y es -C(O)- o -SO₂-;
 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R^h es:
- 55 alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₈;
 alcoxi C₁₋₆;
 ciano-alquilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 hidroxilo;
 amino;
- 60 NH-alquilamino C₁₋₆;
 N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;
 hidroxilo-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxilo puede estar acetilado;
 arilo;
 aril-alquilo C₁₋₆; o
 aril-alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

- 5 cada R^5 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hetero-alquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^d$, $-C(=O)-NR^eR^f$, $-SR^d$, $-C(=O)-R^g$, en los que cada uno de R^d , R^e y R^f con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^g es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo o alcoxi C_{1-6} .

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que n es 1.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^3 y R^4 son hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^5 es $-C(=O)-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 y R^2 con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} ;

hidroxilo-alquilo C_{1-6} ;

$-CH_2-C(O)-OCH_3$;

$-CH_2-C(O)-NH-CH_3$; o

ciano-alquilo C_{1-6}

o uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es:

ciano-alquilo C_{1-6} ;

aril-alquilo C_{1-6} ; o

$-(CH_2)_r-Y-R^h$,

en el que:

Y es $-C(O)-$ o $-SO_2-$;

r es el número 0, 1 ó 2; y

R^h es:

alquilo C_{1-6} ;

cicloalquilo C_{3-8} ;

alcoxi C_{1-6} ;

ciano-alquilo C_{1-6} ;

halo-alquilo C_{1-6} ;

hidroxilo;

amino;

NH-alquilamino C_{1-6} ;

N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino;

hidroxilo-alquilo C_{1-6} cuyo grupo hidroxilo puede estar acetilado;

arilo;

aril-alquilo C_{1-6} ; o

aril-alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por restos R^6 , en el que cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hetero-alquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^d$, $-C(=O)-NR^eR^f$, $-SR^d$, $-C(=O)-R^g$, en los que cada uno de R^d , R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^g es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo o alcoxi C_{1-6} .

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.

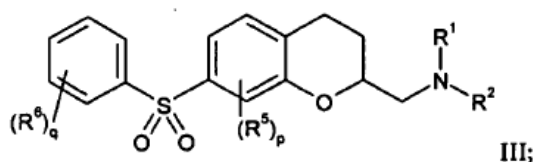
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que p es el número 0 ó 1.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que X es $-CRaRb-$.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que Ra y Rb son hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que Ar-S(O)m ocupa la posición 7 del anillo del cromano.
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que n es 1.
17. El compuesto de la reivindicación 15 ó 16, en el que R3 y R4 son hidrógeno.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 17, en el que p es el número 0 ó 1.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 18, en el que R1 y R2 con independencia entre sí son:
- hidrógeno;
 - alquilo C₁₋₆;
 - hidroxi-alquilo C₁₋₆;
 - CH₂-C(O)-OCH₃;
 - CH₂-C(O)-NH-CH₃; o
 - ciano-alquilo C₁₋₆
- o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es:
- ciano-alquilo C₁₋₆;
 - aril-alquilo C₁₋₆; o
 - (CH₂)_r-Y-R^h,
- en el que:
- Y es -C(O)- o -SO₂-;
 - r es el número 0, 1 ó 2; y
 - R^h es:
- alquilo C₁₋₆;
 - cicloalquilo C₃₋₈;
 - alcoxi C₁₋₆;
 - ciano-alquilo C₁₋₆;
 - halo-alquilo C₁₋₆;
 - hidroxi;
 - amino;
 - NH-alquilamino C₁₋₆;
 - N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;
 - hidroxi-alquilo C₁₋₆ cuyo grupo hidroxilo puede estar acetilado;
 - arilo;
 - aril-alquilo C₁₋₆; o
 - aril-alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
- o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 19, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por restos R⁶, en el que cada R⁶ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^d, -C(=O)-NR^eR^f, -SR^d, -C(=O)-R^g, en los que cada uno de R^d, R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^g es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 21, en el que X es -CRaRb-.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que Ra y Rb son hidrógeno.
24. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R1 es hidrógeno o alquilo C1-6 y R2 es -(CH2)r-Y-Rh.
25. El compuesto de la reivindicación 15, dicho compuesto es de la fórmula III:



en la que:

q es un número de 0 a 4;

cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hetero-alquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^d$, $-C(=O)-NR^eR^f$, $-SR^d$, $-C(=O)-R^g$, en los que cada uno de R^d , R^e y R^f con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^g es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ; y

5 p, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

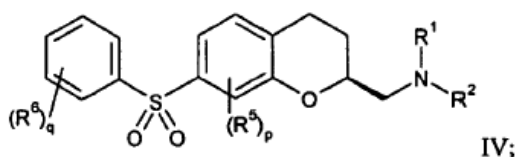
26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que q es el número 0 ó 1 y R^6 es halógeno.

27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

10

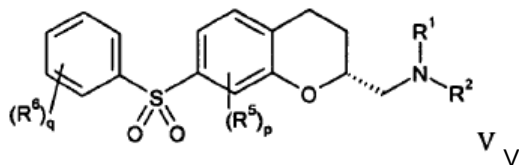
28. El compuesto de la reivindicación 25 ó 26, en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^2 es $-(CH_2)_r-Y-R^h$.

29. El compuesto de la reivindicación 25, dicho compuesto es de la fórmula IV:



15 en la que p, q, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 25.

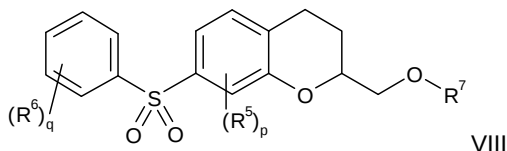
30. El compuesto de la reivindicación 25, dicho compuesto es de la fórmula V:



en la que p, q, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 25.

20

31. Un compuesto de la fórmula VIII:



en la que:

R^7 es:

25

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} ;

cicloalquilo C_{3-8} ;

hetero-alquilo C_{1-6} ;

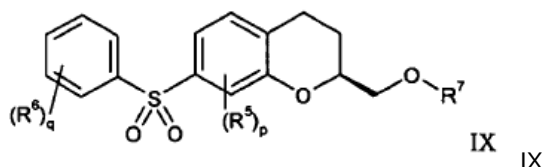
halo-alquilo C_{1-6} ; o

30

$-(CH_2)_r-Y-R^h$; y

p, q, r, Y, R^5 , R^6 y R^h tienen los significados definidos en la reivindicación 25.

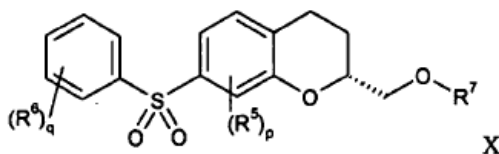
32. El compuesto de la reivindicación 31, dicho compuesto es de la fórmula IX:



35

en la que R^5 , R^6 , R^7 , p y q tienen los significados definidos en la reivindicación 31.

33. El compuesto de la reivindicación 31, dicho compuesto es de la fórmula X:



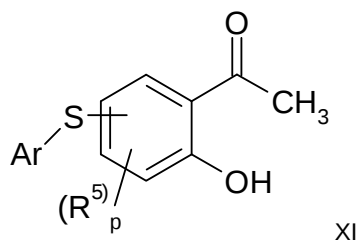
en la que R^5 , R^6 , R^7 , p y q tienen los significados definidos en la reivindicación 31.

34. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

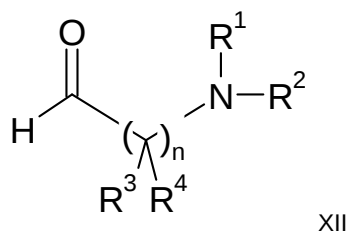
- 5 7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-croman-4-ona;
- 7-bencenosulfonil-2-metilaminometil-croman-4-ol;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina;
- 7-bencenosulfonil-4-metil-2-metilaminometil-croman-4-ol;
- (R)-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina;
- 10 (S)-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amina;
- (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-acetamida;
- (R)-C-(7-bencenosulfonil-croman-2-il)-metilamina;
- (R)-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metoxycarbonilmetil-amino]-acetato de metilo;
- (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol;
- 15 2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-etanol;
- (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-acetamida;
- (R)-1-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-pirrolidin-(R)-3-ol;
- (R)-1-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-pirrolidin-(S)-3-ol;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida;
- 20 (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-N-metil-acetamida;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metanosulfonamida;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-acetamida;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-benciloxi-acetamida;
- (R)-1-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-1,3-dimetil-urea;
- 25 (R)-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-urea;
- (R)-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-carbamato de metilo;
- (R)-1-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-1-metil-urea;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-isobutiramida;
- 30 (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-etanosulfónico;
- (R)-1-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-3-metil-urea;
- (R)-acetato de 1-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-carbamoil]-etilo;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-2-hidroxi-propionamida;
- (R)-1-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-propan-2-ol;
- 35 (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol;
- (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amino]-N-metil-acetamida;
- (R)-2-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metilcarbamoilmetil-amino]-N-metil-acetamida;
- (R)-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metil-amina;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amida del ácido (R)-ciclopropanosulfónico;
- 40 (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-ciclopropanosulfónico;
- (R)-[(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amino]-acetonitrilo;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-propano-1-sulfónico;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-2,2,2-trifluor-etanosulfónico;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-propano-2-sulfónico;
- 45 (R)-2-[(7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil)-amino]-acetamida;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amida del ácido (R)-propano-1-sulfónico;
- (R)-2-[(7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil)-amino]-etanol;
- (7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-metil-amida del ácido (R)-etanosulfónico;
- (R)-C-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-il]-metilamina;
- 50 (R)-1-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-piperidin-4-ol;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-C,C,C-trifluor-metanosulfonamida;
- (R)-N-(7-bencenosulfonil-croman-2-ilmetil)-bencenosulfonamida;
- (R)-N-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-metanosulfonamida;
- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-amida del ácido (R)-etanosulfónico;
- 55 [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-amida del ácido (R)-ciclopropanosulfónico;
- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-amida del ácido (R)-propano-2-sulfónico;
- (R)-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-urea;
- (R)-1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-3-metil-urea;
- (R)-2-[(7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil)-amino]-N-metil-acetamida;
- 60 (R)-N-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida;
- (R)-1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-croman-2-ilmetil]-1-metil-urea;

(R)-1-[7-(3-fluor-bencenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-1,3-dimetil-urea;
[7-(3-fluor-bencenosulfonyl)-croman-2-ilmetil]-metil-amida del ácido (R)-etanosulfónico; y
(R)-(7-bencenosulfonyl-croman-2-ilmetil)-(1-fenil-etil)-amina.

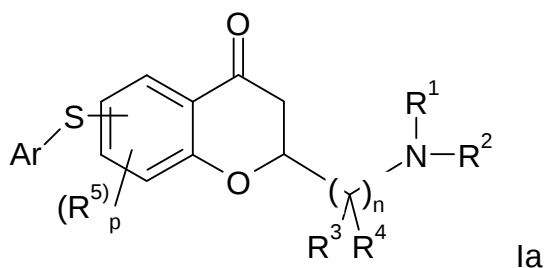
- 5 **35.** Un proceso para la obtención del compuesto según la reivindicación 1, en el que en un primer paso se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XI



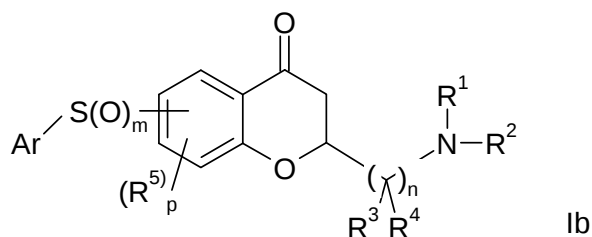
con un compuesto de la fórmula XII



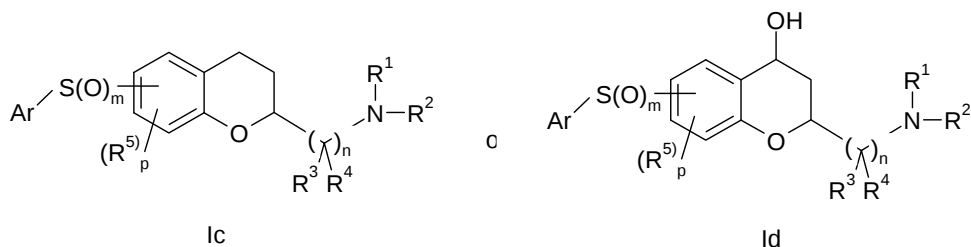
- 10 para obtener un compuesto de la fórmula Ia



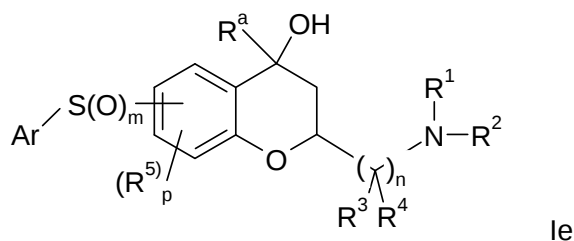
que opcionalmente se oxida para obtener un compuesto de la fórmula Ib



que opcionalmente se reduce para obtener un compuesto de la fórmula Ic o Id



- 15 o dicho compuesto Ib se somete a una reacción de Grignard para obtener un compuesto de la fórmula Ie



en la que Ar, de R¹ a R⁵, R^a, m, n y p tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 5 **36.** El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central, elegida entre psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastorno del déficit de atención, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ingestión de comida y enfermedad de Huntington.
- 10 **37.** Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 **38.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 37, que es útil para el tratamiento o prevención de una enfermedad del sistema nerviosos central, elegida entre psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastorno del déficit de atención, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ingestión de comida y enfermedad de Huntington.
- 20 **39.** Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 para la fabricación de un medicamento.
- 25 **40.** Uso según la reivindicación 39, en el que el medicamento es útil para el tratamiento prevención de una enfermedad del sistema nerviosos central, elegida entre psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastorno del déficit de atención, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ingestión de comida y enfermedad de Huntington.