



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 369 761**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/357** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06847860 .1**  
96 Fecha de presentación : **19.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1968574**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Uso de derivados sulfamida heterocíclicos benzocondensados para el tratamiento de la obesidad.**

30 Prioridad: **19.12.2005 US 751499 P**  
**18.12.2006 US 611938**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.12.2011**

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Smith-Swintosky, Virginia L. y**  
**Reitz, Allen B.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 761 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de derivados sulfamida heterocíclicos benzocondensados para el tratamiento de la obesidad

**Campo de la invención**

5 La presente invención hace referencia a la utilización de derivados de sulfamida heterocíclicos benzocondensados para el tratamiento de la obesidad, para promover la pérdida de peso y/o para suprimir el apetito.

**Antecedentes de la invención**

10 La obesidad es un estado de exceso de masa de tejido adiposo. Aunque a menudo se considera como equivalente a un peso corporal aumentado, este no es necesariamente el caso, individuos magros pero muy musculados pueden tener sobrepeso por estándares arbitrarios sin tener una adiposidad aumentada. Los pesos corporales se distribuyen de forma continua en poblaciones, de modo que una distinción médicamente significativa entre magro y obeso es algo arbitraria. La obesidad, por tanto, se define más eficazmente evaluando su relación con la morbilidad o la mortalidad.

15 Aunque no es una medida directa de la adiposidad, el procedimiento más extendido para determinar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que es igual al peso/altura<sup>2</sup> (en kg/m<sup>2</sup>). Otros enfoques para cuantificar la obesidad incluyen la antropometría (grosor del pliegue de la piel), densitometría (pesaje bajo el agua), imagen por tomografía computerizada (TC) o por resonancia magnética (IRM), e impedancia eléctrica. Utilizando datos de las Metropolitan Life Tables, los IMC para el valor medio de todas las alturas y marcos tanto entre hombres como entre mujeres oscilan desde 19 a 26 kg/m<sup>2</sup>; a un IMC similar, las mujeres tienen más grasa en el organismo que los hombres. Basándose en datos inequívocos de morbilidad sustancial, se emplea más comúnmente un IMC de 30 como un umbral de obesidad tanto para varones como para mujeres. Los estudios epidemiológicos a gran escala sugieren que la morbilidad por cualquier causa, metabólica, y cardiovascular comienza a aumentar (aunque a una velocidad lenta) cuando los ICM son  $\geq 25$ , lo que indica que el punto de inflexión para la obesidad debe bajarse. Algunas autoridades utilizan el término sobrepeso (más que obeso) para describir individuos con ICM entre 25 o 27 y 30. Un IMC entre 25 y 30 debería considerarse como médicamente significativo y merecedor de intervención terapéutica, especialmente en presencia de factores de riesgo que están influenciados por la adiposidad, tales como la hipertensión y la intolerancia a la glucosa.

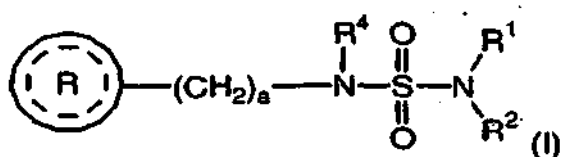
20 Datos recientes de los National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) muestran que el porcentaje de la población estadounidense adulta con obesidad (IMC > 30) ha aumentado del 14,5% (entre 1976 y 1980) al 22,5% (entre 1998 y 1994). Hasta un 50% de los adultos de EE. UU.  $\geq 20$  años de edad tenían sobrepeso (definido como IMC > 25) entre los años 1998 y 1991. Debido a que existe un riesgo sustancial para la salud en muchos individuos con IMC entre 25 y 30, el aumento de la prevalencia de la obesidad médicamente significativa supone una gran preocupación. La obesidad es más frecuente entre las mujeres y entre los pobres; la prevalencia en niños también está aumentando a una velocidad preocupante.

35 La obesidad tiene importantes efectos adversos sobre la salud. Los individuos con obesidad mórbida (>200% del peso corporal ideal) tienen un aumento de hasta doce veces de la mortalidad. Las tasas de mortalidad aumentan a medida que aumenta la obesidad, particularmente cuando la obesidad está asociada con un aumento de grasa intraabdominal (ver anteriormente). También se observa que el grado en que la obesidad afecta a un sistema de órganos particular está influenciado por genes de susceptibilidad que varían en la población. Los individuos obesos tienen aumentado en un 50-100% el riesgo de muerte prematura por todas las causas en comparación con individuos con peso corporal normal. Más de 300.000 muertes al año en Estados Unidos pueden atribuirse a la obesidad. SCOZZAFAVA y cols., Expert Opin. Ther. Patents (2004), 14 (5): 667-702 divulga el uso de topiramato y zonisamida en el tratamiento de la obesidad a través de la inhibición de isoenzimas AC

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para la obesidad.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la obesidad, para promover la pérdida de peso y/o para suprimir el apetito que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



en la que

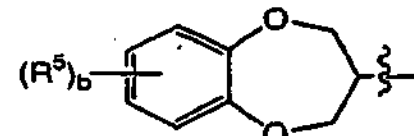
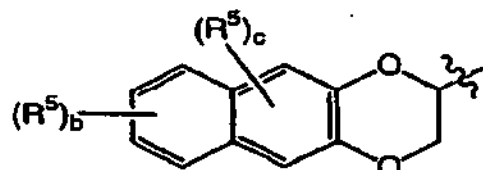
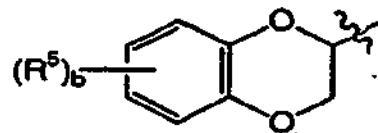
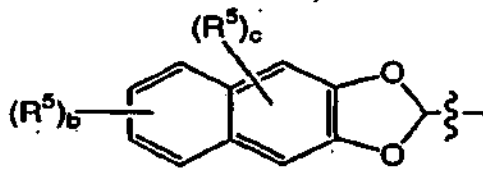
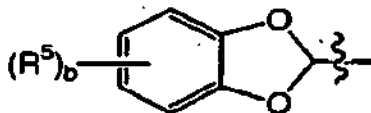
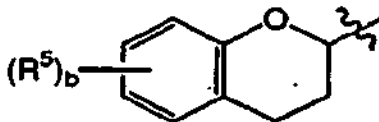
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;

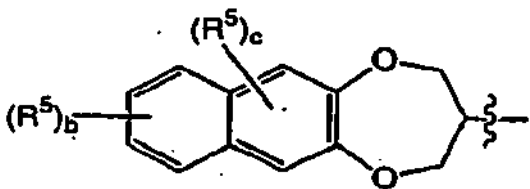


se selecciona del grupo que consiste en



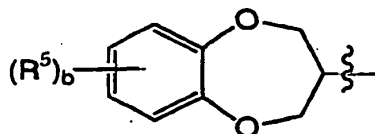
5

y



en la que b es un número entero de 0 a 4; y en la que c es un número entero de 0 a 2;

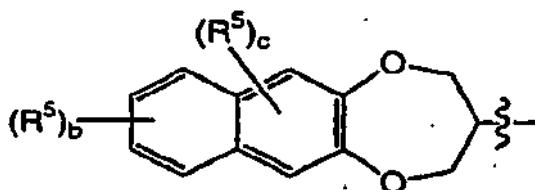
cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro;



con la condición de que cuando

es

o



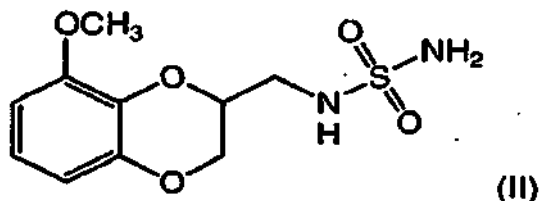
10

entonces a es 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento de la obesidad, para la pérdida de peso y/o para suprimir el apetito que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad

terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (II)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

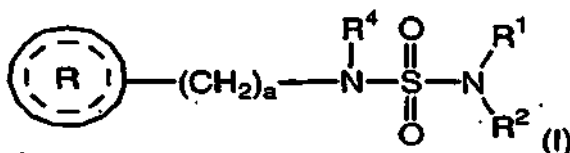
5 La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar la obesidad, promover la pérdida de peso y/o suprimir el apetito que comprende el tratamiento simultáneo con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente promotor de la pérdida de peso y/o al menos un agente supresor del apetito y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se describen en la presente memoria. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar la obesidad y/o promover la pérdida de peso que comprende el tratamiento simultáneo con al menos un agente promotor de la pérdida de peso y un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, preferiblemente el Compuesto N.º 8 como se describe en la presente memoria.

10 Un ejemplo de la invención es el tratamiento de la obesidad que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. En otro ejemplo, la invención se refiere a un procedimiento para promover la pérdida de peso que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. En otro ejemplo, la invención se refiere a un procedimiento para suprimir el apetito que comprende administrar a una

15 sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Otro ejemplo adicional de la invención es el retraso del vaciado gástrico que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria.

## 20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la obesidad, para promover la pérdida de peso y/o para suprimir el apetito que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la presente memoria. La presente invención se refiere además a un procedimiento para retrasar el vaciado gástrico que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria.

30 La presente invención se refiere adicionalmente al tratamiento de la obesidad que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, tratamiento simultáneo con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente promotor de la pérdida de peso y/o al menos un agente supresor del apetito y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se describen en la presente memoria.

35 En una realización de la presente invención, la presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la obesidad que comprenden administrar a una sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de fórmula (I) o (II) como se describen anteriormente o sus sales farmacéuticas en los que el peso perdido es grasa y en una realización más preferida es tejido adiposo blanco.

40 En una realización de la presente invención, la presente invención se refiere a procedimientos para promover la pérdida de peso que comprenden administrar a una sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de fórmula (I) o (II) como se describen anteriormente o sus sales farmacéuticas en los que el peso perdido es grasa y en una realización más preferida es tejido adiposo blanco.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "obesidad" deberá definirse como un índice de masa corporal (IMC) de más de o igual a aproximadamente 25, preferiblemente un IMC de más de o igual a aproximadamente 30.

Por lo tanto, como se utiliza en la presente memoria, el término "obesidad" deberá incluir tanto sujetos/pacientes con sobrepeso como clínicamente obesos.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agente promotor de la pérdida de peso" será cualquier agente farmacéutico que promueva la pérdida de peso. Los ejemplos adecuados incluyen rimonabant, orlistat, sibutramina, mazindol, benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropion, mazindol, fenilpropanolamina, efedrina, quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina, dexfenfluramina, apomorfina, exendina, deshidroepiandrosterona, eticolandiona, testosterona, oxandrolona, topiramato, y similares. Preferiblemente, el agente promotor de la pérdida de peso es rimonabant, topiramato, orlistat o sibutramina. De forma similar, como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agente supresor del apetito" será cualquier agente farmacéutico o producto natural que suprima el apetito que incluyen supresores del apetito que actúan a través de mecanismos adrenérgicos tales como benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropion, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina, o efedrina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos serotoninérgicos tales como quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina, o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos dopaminérgicos (por ejemplo, apomorfina); agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos histaminérgicos (por ejemplo, miméticos de histamina, moduladores del receptor H3); potenciadores del gasto de energía tales como agonistas beta-3 adrenérgicos y estimuladores de la función de proteínas desacopladoras; leptina y miméticos de la leptina; antagonistas del neuropéptido Y; moduladores de los receptores de melanocortina-1, 3 y 4; agonistas de la colecistocinina; análogos y miméticos del péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, exendina); andrógenos (por ejemplo, deshidroepiandrosterona y derivados tales como eticolandiona), testosterona, esteroides anabólicos (por ejemplo, oxandrolona), y hormonas esteroideas; antagonistas del receptor de galanina; agentes citocina, tales como factor neurotrófico ciliar; inhibidores de la amilasa; agonistas/miméticos de enterostatina; antagonistas de orexina/hipocretina; antagonistas de urocortina; agonistas de bombesina; moduladores de la proteína cinasa A; miméticos del factor de liberación de corticotropina; miméticos de transcrito regulado por cocaína y anfetamina; péptido miméticos relacionados con el gen de la calcitonina e inhibidores de la ácido graso sintasa.

El término "sujeto" como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente memoria, quiere decir la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo examinado por un investigador, veterinario, médico u otro trabajador clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

En tanto en cuanto la presente invención se dirige al tratamiento simultáneo o terapia de combinación, que comprende la administración de uno o más compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más agentes promotores de la pérdida de peso y/o al menos un agente supresor del apetito, "cantidad terapéuticamente efectiva" será la cantidad de la combinación de agentes tomados conjuntamente de modo que el efecto combinado desencadene la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de tratamiento simultáneo que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y al menos un agente promotor de la pérdida de peso y/o al menos un agente supresor de apetito sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y la cantidad de agente promotor de la pérdida de peso y/o al menos un agente supresor del apetito que cuando se toman conjuntamente o secuencialmente tengan un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Además, un experto en la técnica reconocerá que en caso de tratamiento simultáneo con una cantidad terapéuticamente efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y/o la cantidad de agente promotor de la pérdida de peso y/o al menos un agente supresor del apetito individualmente puede o no ser terapéuticamente efectiva.

Como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "tratamiento simultáneo" y "terapia de combinación" serán el tratamiento de un sujeto que lo necesite mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con uno o más agentes promotores de la pérdida de peso y/o el agente supresor del apetito, donde el/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente promotor de la pérdida de peso y/o el agente supresor del apetito se administran por cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente, por separado o en una única formulación farmacéutica. Cuando el/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente promotor de la pérdida de peso y/o el agente supresor del apetito se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosis administradas al día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. El/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente promotor de la pérdida de peso y/o el agente supresor del apetito pueden administrarse a través de la misma o de diferentes vías de administración. Los ejemplos de procedimientos adecuados de administración incluyen, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica y rectal. Los compuestos se pueden administrar también directamente al sistema nervioso incluyendo vías de administración intracerebral, intraventricular; intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal por suministro por medio de agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. El/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente promotor de la pérdida de peso y/o el agente supresor del apetito se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternantes, al mismo tiempo o momentos diferentes a lo largo de la terapia, concurrentemente en dosis divididas o individuales.

En una realización de la presente invención R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra

realización de la presente invención  $R^2$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En aún otra realización de la presente invención  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno hidrógeno o  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno metilo.

En una realización de la presente invención  $-(CH_2)_a-$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CN_2-$  y  $-CH_2-CH_2-$ . En otra realización de la presente invención  $-(CH_2)_a-$  es  $-CH_2-$ .

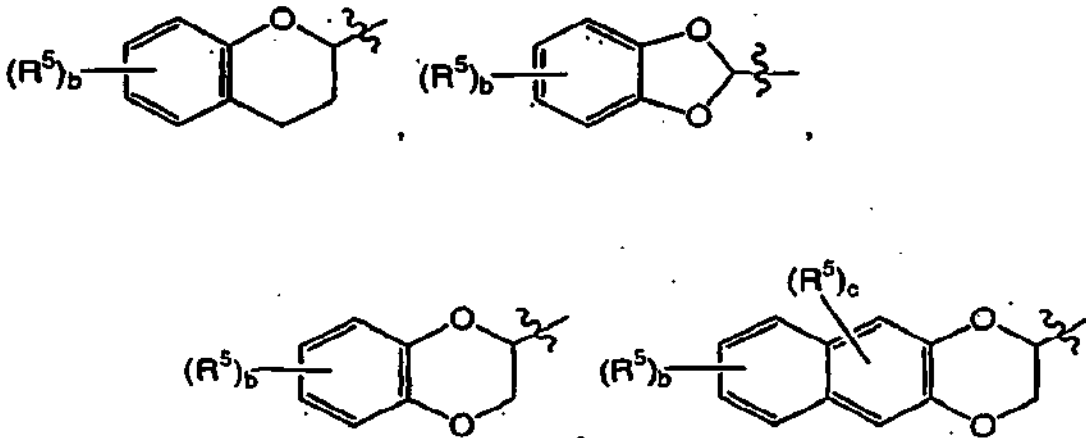
5 En una realización de la presente  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferiblemente,  $R_4$  es hidrógeno.

En una realización de la presente invención a es 1.

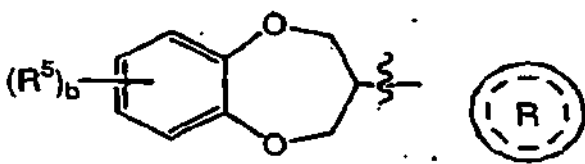
10 En una realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 1. En aún otra realización de la presente invención la suma de b y c es un número entero de 0 a 2, preferiblemente un número entero de 0 a 1. En aún otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2 y c es 0.



En una realización de la presente invención, se selecciona del grupo que consiste en



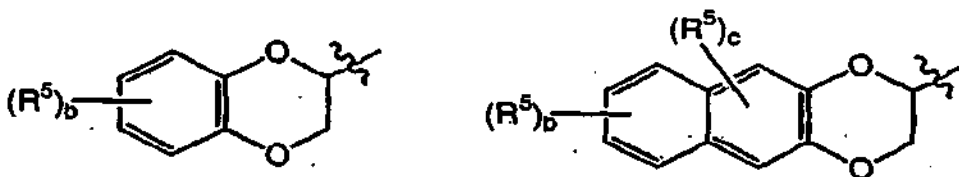
15 y



selecciona

En otra realización de la presente invención, se

del grupo que consiste en



y



En una realización de la presente invención, se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo).



En otra realización de la presente invención, se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y



2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo). En otra realización de la presente invención, se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

En una realización de la presente invención  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior. En otra realización de la presente invención  $R^5$  se selecciona de cloro, fluoro, bromo y metilo.

En una realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración S. En otra realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula (I) está presente como una mezcla enantioméricamente enriquecida, en la que el % de enriquecimiento enantiomérico (% de ee) es mayor de aproximadamente el 75%, preferiblemente mayor de aproximadamente el 90%, más preferiblemente mayor de aproximadamente el 95%, lo más preferiblemente mayor de aproximadamente el 98%.

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en la presente memoria (es decir,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X-Y y A) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en la presente memoria.

Los compuestos representativos de la presente invención, son como se enumeran en la Tabla 1 más adelante. Los compuestos adicionales de la presente invención son como se enumeran en la Tabla 3. En las Tablas 1 y 2 más adelante, la columna titulada "estereo" define la estereoconfiguración en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace señalado con un asterisco. Cuando no se indique ninguna designación, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoconfiguraciones. Cuando se indique una designación "R" o "S", la estereoconfiguración se basó en el material de partida enantioméricamente enriquecido.

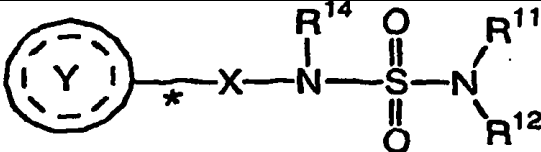

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

ID N.º:		Estereo	$(CH_2)_a$	$NR^4$	$R^1$	$R^2$
1	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		$CH_2$	NH	H	H

(continuación)


ID N.º:		Estereo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>a</sub>	NR <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
2	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH <sub>2</sub>	NH	H	H
3	3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo)		CH <sub>2</sub>	NH	H	H
4	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
5	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	R	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
6	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH <sub>2</sub>	NH	metilo	metilo
7	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> )	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
10	2-(cromanilo)		CH <sub>2</sub>	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	s	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
15	2-(6-clorobenzo[1,3]dioxolilo)		CH <sub>2</sub> .	NH	H	CH
16	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	CH
19	2-(7-metil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
35	2-(4-metilbenzo[1,3]dioxolilo)		CH <sub>2</sub>	NH	H	H

Tabla 2: Compuestos Adicionales de la Presente Invención

						
ID N.º:		Estereo	X	NR <sup>14</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
23	2-(5-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H



(continuación)

ID N.º:		Estereo	X	NR <sup>14</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
32	2-(6-metoxicarbonil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
36	2-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "halógeno" será cloro, bromo, flúor y yodo.

5 Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo. A menos que se indique lo contrario, "inferior" cuando se usa con alquilo quiere decir una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

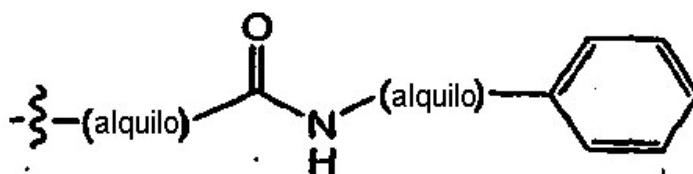
10 Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "alcoxi" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi y n-hexiloxi.

Como se usa en la presente memoria, la notación "\*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

15 Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente desde uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

En referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" quiere decir que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

20 De acuerdo con la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alquil-amino-carbonil-alquilo" hace referencia a un grupo de fórmula



Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son las siguientes:

DCC	=	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	=	Dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DIPEA o	=	Diisopropiletilamina
DIEA		
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
EDC	=	Etilcarbodiimida
Et <sub>3</sub> N o TEA	=	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	=	Diéter
EA o EtOAc	=	Acetato de etilo
EtOH	=	Etanol

IPA	=	2-propanol
Hept	=	Heptano
HOBT	=	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alta
LAH	=	Hidruro de Litio Aluminio
MorMeOH	=	Metanol
RMN	=	Resonancia Magnética Nuclear
Pd-C	=	Paladio sobre Catalizador de Carbono
RP HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Reversa
TA o ta	=	Temperatura ambiente
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Ácido Trifluoroacético
THF	=	Tetrahidrofurano
TLC	=	Cromatografía en Capa Fina

5 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir de acuerdo con ello como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se pretende que estén incluidos dentro del alcance de esta invención.

10 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente representativas incluyen las siguientes:

20 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teocato, tosilato, trietilyoduro y valerato.

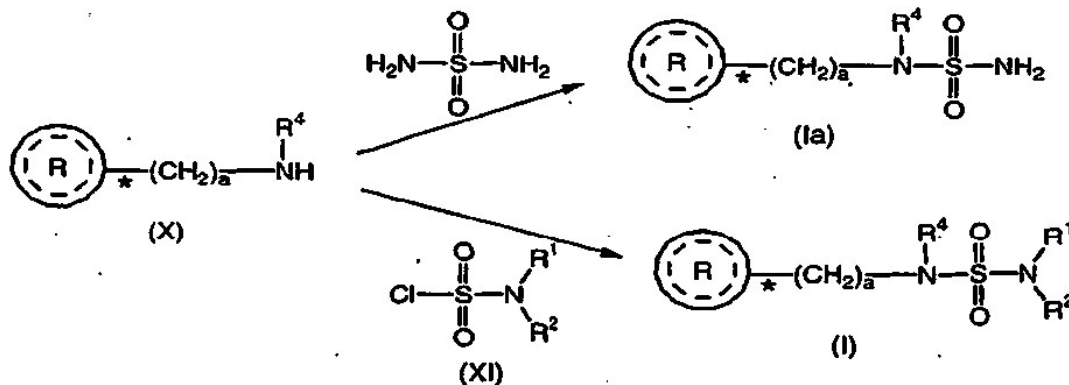
25 Los ácidos y las bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

30 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

40 las bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol,

dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.


5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 1.

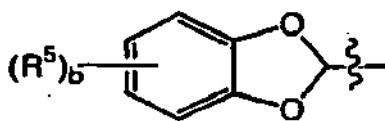


Esquema 1

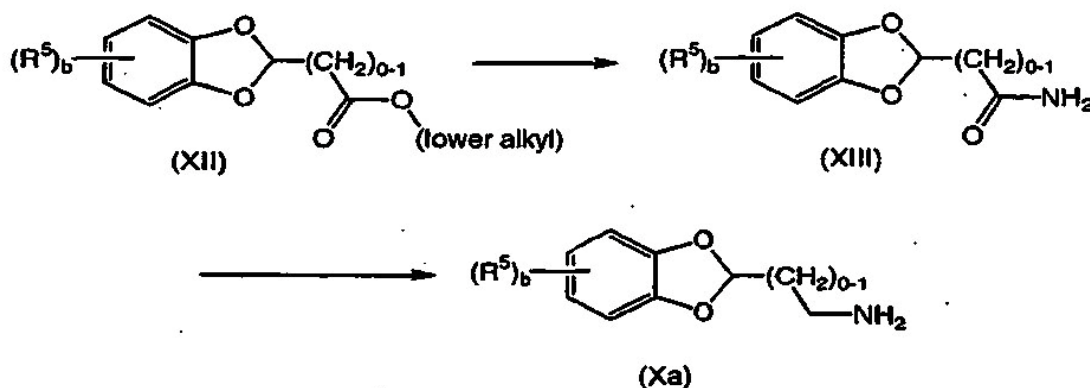
En consecuencia, un compuesto de fórmula (X) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferiblemente en el que la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano preferiblemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (X) en los que  es



20 se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 2.



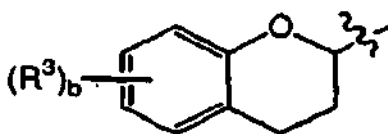
Esquema 2

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por un procedimiento conocido (por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anteriormente) se hace reaccionar con  $\text{NH}_4\text{OH}$ , un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

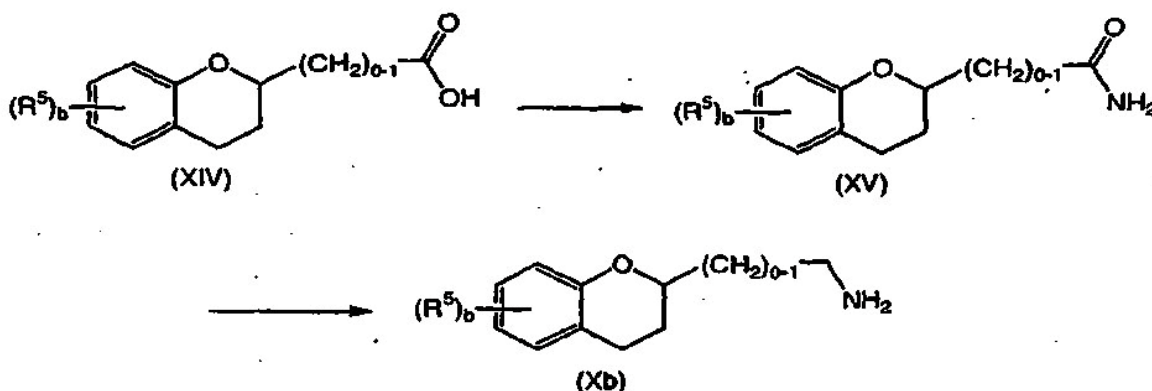
- 5 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xa).



Los compuestos de fórmula (X) en los que se selecciona de



- 10 se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 3.



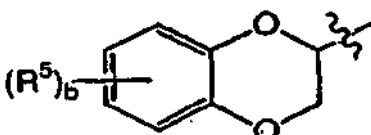
Esquema 3

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con  $\text{NH}_4\text{OH}$ , en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

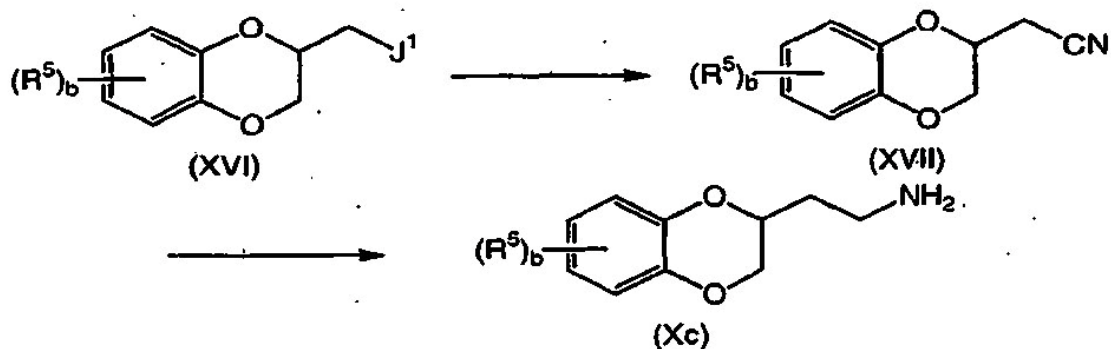
- 15 El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (Xb).



Los compuestos de fórmula (X) en los que se selecciona de




y en la que a es 2, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 4.

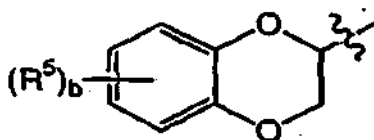


Esquema 5

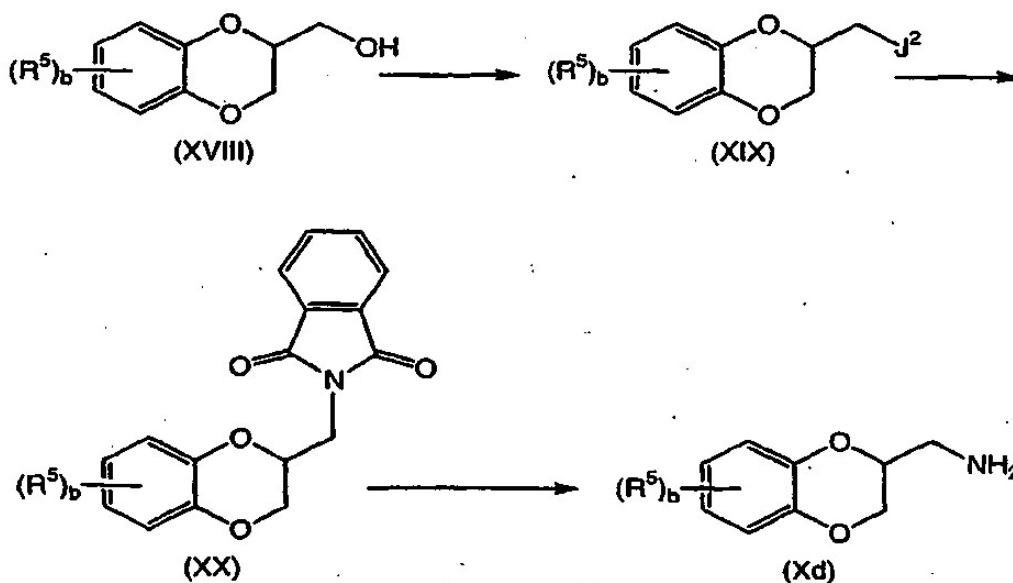
5 En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) en la que  $J^1$  es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que  $J^1$  es OH), se hace reaccionar con un cianuro tal como cianuro de potasio, cianuro de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMSO, DMF, THF, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XVII).

10 El compuesto de fórmula (XVII) se reduce de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo haciéndolo reaccionar con un agente reductor adecuado tal como LAH, borano, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (Xc).

Los compuestos de fórmula (X) en los que  se selecciona de



y en la que a es 1, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 5.



Esquema 5

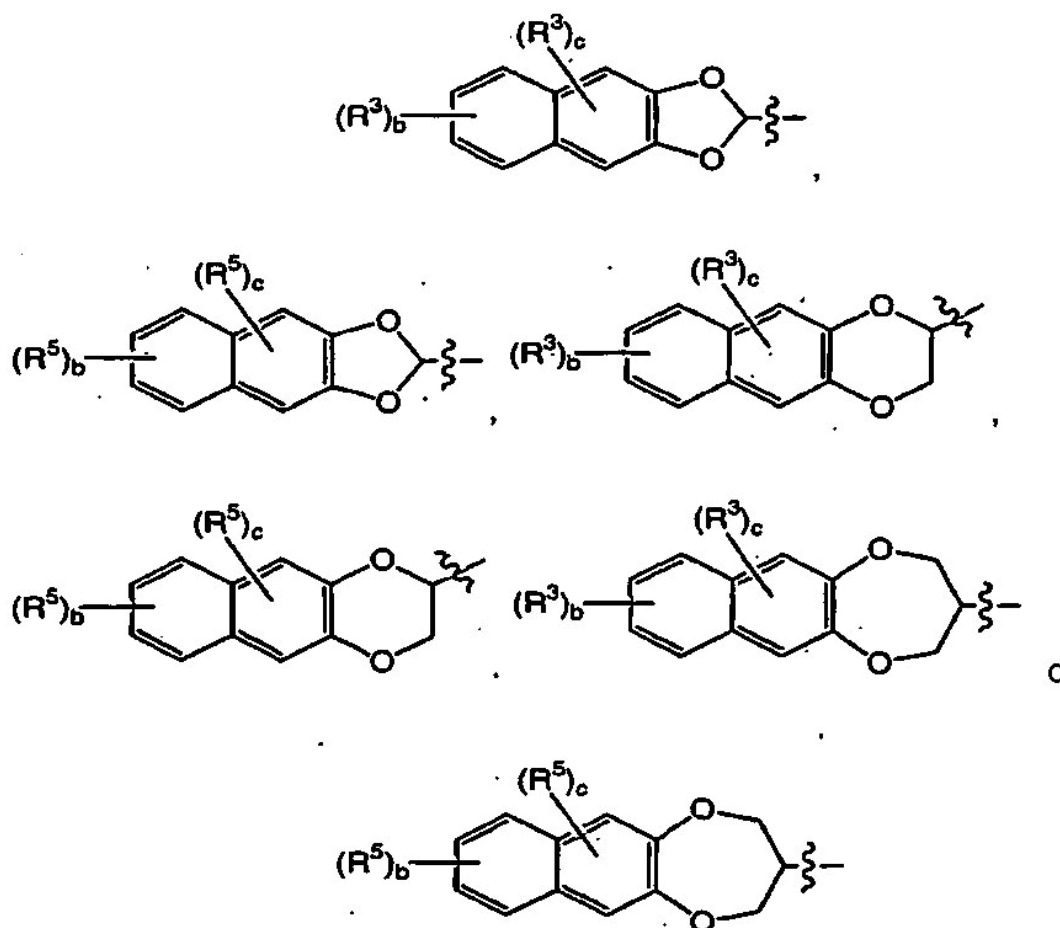
En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se activa de acuerdo con un procedimiento conocido para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIX), en la que  $J^2$  es un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato y triflato.

5 El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con una sal de ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, preferiblemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde 50°C hasta aproximadamente 200°C, más preferiblemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

10 El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con  $N_2H_4$ , un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol preferiblemente, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, más preferiblemente, aproximadamente a temperatura de reflujo para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xd).



El experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (X) en los que R se selecciona de



15 se pueden preparar de forma similar de acuerdo con procedimientos conocidos o por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos esbozados en los Esquemas 2 a 5 anteriores, seleccionando y sustituyendo los compuestos condensados de naftilo correspondientes por los materiales de partida benzocondensados.

20 El experto en la técnica reconocerá además que cuando se desee un enantiómero individual (o una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está enriquecido) de un compuesto de fórmula (X), los procedimientos anteriores según se describen en los Esquemas 1 a 5 se puede aplicar sustituyendo el enantiómero individual correspondiente (o la mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está enriquecido) por el material de partida apropiado.

El experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención se pueda llevar a cabo en una diversidad de disolventes o de sistemas disolventes, dicha etapa de reacción se puede llevar también a

cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o de los sistemas disolventes adecuados.

5 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención den lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o bien por redisolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, redisolverse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereómeros por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también redisolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguida de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos puede redisolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

10 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

15 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como el ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Así para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores y agentes colorantes; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. Las preparaciones orales sólidas pueden también estar recubiertas con sustancias tales como azúcares o pueden estar entéricamente recubiertas, para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el vehículo consistirá habitualmente en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para incrementar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables se pueden preparar también utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

20 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezcla(n) íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, vehículo que puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Para la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos ovalados, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en la que se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcares o recubiertos entéricamente por técnicas estándar. Para formas de administración parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como mejorar la solubilidad o para su conservación. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en las que se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión. Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada, de aproximadamente 0,1-1000 mg y pueden darse a una dosificación de aproximadamente 0,01-200,0 mg/kg/día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5-50 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 1,0-25,0 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5-10,0 mg/kg/día, lo más preferiblemente desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro de éstos. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requerimientos de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando, y el compuesto que se esté empleando. Se puede emplear el uso bien de administración diaria o bien de dosificación post-periódica.

60 Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizadores de aerosoles o de líquidos de

dosis medida, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse proporcionando una preparación depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa con regularidad por toda la composición de tal forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa pueden recubrirse o estar compuestos de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto hacia el interior del duodeno o retrasar su liberación. Se puede usar diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección, incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento para tratar la depresión descrito en la presente invención se puede llevar a cabo también usando una composición farmacéutica que comprenda cualesquiera de los compuestos según se definen en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto y puede estar constituida de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos ovalados, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación regulada y de liberación sostenida), gránulos y polvos y formulaciones líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar de forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches transdérmicos para la piel bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será, evidentemente, continua en lugar intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol y agua. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio; estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma xantana.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas o naturales, por ejemplo goma tragacanto, goma arábiga y metilcelulosa. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que sea necesario el tratamiento de la depresión.



La dosificación diaria de los productos puede variarse en un amplio intervalo desde 0,01 hasta 150 mg/kg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1.500 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente, desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Las dosificaciones óptimas para administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluidos edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones.

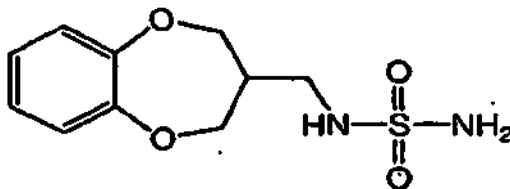
El experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos in vivo como los ensayos in vitro usando modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados adecuados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o evitar un trastorno dado.

El experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos incluyendo ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de oscilación de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no tienen la intención y no se deberán interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que los siguen.

#### Ejemplo 1

##### ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Compuesto. #3)



Se combinaron catecol (5,09 g, 46,2 mmol) y carbonato de potasio en acetonitrilo y se calentaron a reflujo durante una hora. Se añadió 2-clorometil-3-cloro-1-propeno (5,78 g, 46,2 mmol) y la reacción se continuó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). La solución orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. La cromatografía (éter etílico al 2% en hexano) proporcionó 3-metilen-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 163,2 ( $M+H^+$ )

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

Se disolvió 3-metilen-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmol) en THF seco (100 ml). Se añadió borano-THF (1,0 M en THF, 10,3 ml) a 0°C. La reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se añadió ácido aminosulfónico (6,97g, 61,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$ . La solución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (metanol al 2% a 8% en diclorometano) proporcionando ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 180,1 ( $M+H^+$ )

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO),  $\delta$ : 6,92 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,33 (ancho, 2H), 3,16 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 2,72 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 2,30 (m, 1H).

Se combinaron ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmol) y sulfamida (3,11 g, 32,4 mmol) en dioxano seco (60 ml) y se calentaron a reflujo durante toda una noche. Se añadió cloroformo y el

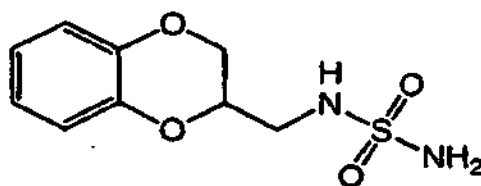
precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (acetona al 2% a 8% en diclorometano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

258,8 (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO), δ: 6,92 (m, 4H), 6,71 (ancho, 1H), 6,59 (ancho, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H).

### Ejemplo 2

#### N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil-sulfamida (Compuesto n.º 1)



10 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmol) y sulfamida (5,1 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y una pequeña cantidad de sólido se filtró y se descartó. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna (DCM:Metanol - 10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se

15 pf: 97,5 - 98,5°C

Análisis Elemental:

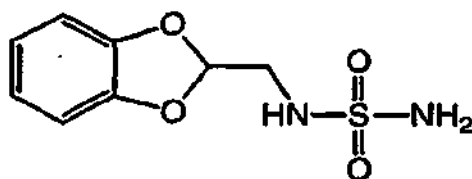
Anal. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Anal. Hallado: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO d6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (an s, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H).

### Ejemplo 3

#### (Benzo[1,3]dioxol-2-ilmetil)sulfamida (Compuesto n.º 2)



25 Se combinaron catecol (10,26 g, 93,2 mmol), metóxido de sodio (al 25% en peso en metanol, 40,3 g, 186 mmol) y dicloroacetato de metilo (13,3g, 93,2 mmol) en metanol seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado y después se redujo en volumen a vacío a aproximadamente 50 ml. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró a un sólido marrón y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando éster metílico del ácido

30 benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un sólido incoloro.

EM (IEP): 195,10 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H).

35 Al éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (7,21 g, 40,0 mmol) se añadió hidróxido de amonio (al 29% en agua, 10 ml) y suficiente acetonitrilo para hacer homogénea la mezcla (~ 5 ml). La solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se añadió agua destilada. La amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico precipitó como un sólido blanco y se recogió por filtración y se usó sin purificación adicional.

EM (IEP): 160,00 (M+H<sup>+</sup>)

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO), δ: 7,99 (s, ancho, 1H), 7,72 (s, ancho, 1H), 6,94 (m, 2H) 6,86 (m, 2H), 6,30 (s, 1H).

5 Se disolvió la amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml). Se añadió lentamente hidruro de litio aluminio (LAH, 1M en THF, 39,5 ml; 39,5 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua destilada para destruir el LAH en exceso. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

10 EM (IEP): 152,1 (M+H<sup>+</sup>)

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J=4 Hz, 1H), 3,13 (d, J= 4 Hz, 2H)

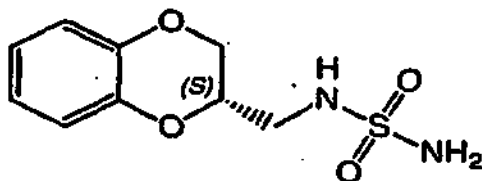
15 Se combinaron C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona al 2% a 10% en diclorometano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

EM (IEP): 230,0 (M+H<sup>+</sup>)

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 6,87 (m, 4H), 6,25 (t, J= 4 Hz, 1H), 4,79 (ancho, 1H), 4,62 (ancho, 1H), 3,64 (d, J= 4 Hz, 2H).

#### Ejemplo 4

20 **(2S)-(-)-N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 4)**



25 Se agitaron catecol (13,2 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (16,6 g, 0,12 mol) en DMF (250 ml) y se añadió a la reacción tosilato de (2R)-glicidilo (22,8 g, 0,10 mol) y la reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (1 l) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, una vez con agua, una vez con salmuera y se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:Metanol - 50:1) proporcionando ((2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol como un sólido.

30 El sólido (13,3 g, 68 mmol) se disolvió en piridina (85 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (13,0 g, 68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (1 l) y HCl 1 N (1,2 l). La fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (500 ml), 4 veces con agua (150 ml), una vez con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Hept:EA - 2:1) proporcionando éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un sólido blanco.

35 El sólido blanco se combinó con ftalimida de potasio (14,4 g, 78 mmol) en DMF (250 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua agitada vigorosamente (1,5 l) y se agitó 30 min. El sólido blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2%, y agua de nuevo y se dejó secar al aire proporcionando una (2S)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona como un sólido pulverulento blanco.

40 El sólido blanco pulverulento se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 1 N a pH 1,0 y se agitó durante 15 min. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (sólido desechado) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se repartió entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución de dietil éter se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH -10:1) proporcionando un aceite. Se trató una parte del aceite (4,82 g, 29 mmol) en 2-propanol (250 ml) con HCl 1 N (30 ml) y se calentó en un baño de vapor hasta que se hizo homogéneo y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se enfrió en hielo durante 2 h. Se filtró un sólido escamoso blanco (la sal de HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) para extraerlo y después se recristalizó de nuevo a partir de 2-propanol proporcionando un sólido blanco.

$$[\alpha]_D = -69,6 \text{ (c = 1,06, EtOH)}$$

El sólido blanco se repartió entre DCM y NaOH diluido y el DCM se secó (NaSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un aceite.

$$[\alpha]_D = -57,8 \text{ (c = 1,40, CHCl}_3\text{)}$$

- 5 El aceite (2,1 g, 12,7 mmol) y la sulfamida (2,44 g, 25,4 mmol) se sometieron a reflujo en dioxano (75 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH 10:1) proporcionando un sólido blanco, que se recrystalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

pf 102-103°C

$$10 \quad [\alpha]_D = -45,1^\circ \text{ (c = 1,05, M)};$$

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (an s, 3H, NH), 4,3 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1 H), 3,20 (dd, J = 5,5, 13,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 6,9, 13,7 Hz, 1H)

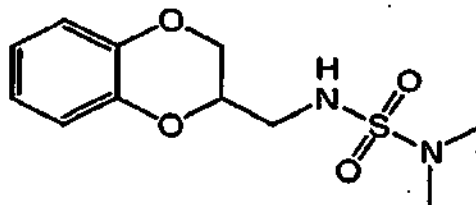
Análisis Elemental:

Anal. Calc.: C, 44,25;H, 4,95;N, 11,47;S, 13,13

15 Anal. Hallado: C, 44,20;H, 4,69;N, 11,40;S, 13,22

### Ejemplo 5

#### N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N'-dimetilsulfamida (Compuesto n.º 6)



- 20 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,52 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) y se enfriaron en un baño de hielo a medida que se añadía cloruro de dimetilsulfamoilo (1,44 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó después durante 3 horas con enfriamiento continuo. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:Heptano - 1:1) proporcionando un sólido blanco, que se recrystalizó (acetato de etilo/Hexano)
- 25 proporcionando el compuesto del título como un sólido flocular blanco.

pf 76 - 78°C

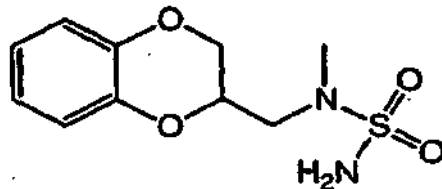
EM 273 (MH<sup>+</sup>)

Análisis Elemental:

Anal. Calc.: C, 48,52;H, 5,92;N, 10,29;S, 11,78

30 Anal. Hallado: C, 48,63;H, 5,62;N, 10,20;S, 11,90

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (m an, 1H, NH), 4,35 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 2,3, 11,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,4, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 6H).

**Ejemplo 6****N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metilsulfamida (Compuesto n.º 7)**

5 Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (825 mg, 5 mmol) en formiato de etilo (15 ml), se sometió a reflujo durante 30 minutos y se evaporó a vacío proporcionando N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida como un aceite.

10 Se trató el aceite en éter dietílico (25 ml) con LAH 1 M en THF (9,0 ml, 9,0 mmol) a 0°C y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó con agua (0,50 ml), seguida por NaOH 3 N (0,50 ml) y agua (0,50 ml). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando un residuo que se repartió entre HCl 1 N y éter dietílico. La fase acuosa extraída se basificó con NaOH 1N y con dietil éter. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina como un aceite.

EM 180 (MH<sup>+</sup>)

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H)

15 El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y la sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml), se sometieron a reflujo durante 1,5 horas y se evaporaron a vacío proporcionando un residuo en bruto. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (acetato de etilo/Heptano 1:1) y el sólido resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo/Hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. pf 97-98°C EM 257(M-1)

Análisis Elemental:

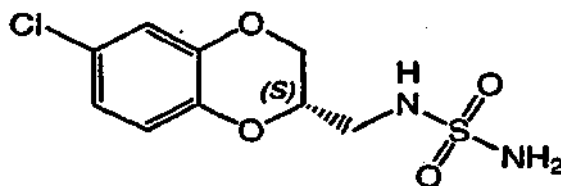
20 Anal. Calc.: C, 46,50;H, 5,46;N, 10,85;S, 12,41

Anal. Hallado: C, 46,48;H, 5,65;N, 10,90;S, 12,07

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (m, 4H), 4,52 (an, 2H), 4,46 (m, 1 H), 4,29 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 6,7, 14,9 Hz, 1H); 3,40 (dd, J = 5,9, 14,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H).

**Ejemplo 7**

25 **(2S)-(-)-N-(6-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 8)**



Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 4 anterior, se hizo reaccionar 4-clorocatecol proporcionando una mezcla de (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina y (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (aprox. proporción 3:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro por HPLC FR).

30 La mezcla se disolvió en 2-propanol (100 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico hasta que se alcanzó un pH = 1,0. La sal clorhidrato que precipitó se filtró (2,65 g) y se recrystalizó a partir de metanol/IPA proporcionando cristales blancos. Los cristales blancos se repartieron entre DCM y NaOH diluido. El DCM se secó y se evaporó a vacío proporcionando (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina purificada como un aceite.

$[\alpha]_D = -67,8$  (c = 1,51, CHCl<sub>3</sub>)

35 El aceite (7,75 mmol) y la sulfamida (1,50 g, 15,5 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se sometieron a reflujo durante 2,0 h, se enfriaron hasta temperatura ambiente y se evaporaron a vacío proporcionando un sólido. El producto se purificó por medio de columna ultrarrápida usando DCM/metanol 20:1 proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

EM 277 (M<sup>-1</sup>)[α]<sub>D</sub> = 59,1° (C = 1,11, M)RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 2,4, 11,5 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 7,1, 11,5 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H)

5 Análisis Elemental:

Anal. Calc.: C, 38,78;H, 3,98;N, 10,05

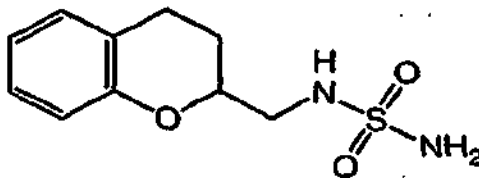
Anal. Hallado: C, 38,80;H, 3,67;N, 9,99.

10 Los filtrados de la sal clohidrato cristalizada de (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparados anteriormente se recuperaron (aprox. 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron a vacío proporcionando un sólido, que se repartió entre DCM (200 ml) y NaOH diluido (0,5 M, 50 ml). La solución de DCM se lavó una vez con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite, que se purificó por medio de HPLC en fase reversa (ACN al 10 -50% con TFA al 0,16% en agua con TFA al 0,20%) proporcionando (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un residuo.

15 El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol - 10:1 proporcionando (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida como un sólido blanco.

EM 277 (M<sup>-1</sup>)

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 6,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 2,3, 11,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H).

**Ejemplo 8****Croman-2-ilmetilsulfamida (Compuesto n.º 10)**

25 Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) y HOBT (3,86 g, 25 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (10 ml). Se añadió dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (2,26 ml, 33,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó hasta aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. El DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionando un aceite.

30 Se agitó el aceite (5,35 g, 30 mmol) en THF (90 ml) a medida que se añadía LAH 1 M en THF (36 ml, 36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se desactivó con agua, se agitó durante 2 horas, la solución se decantó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando C-croman-2-ilmetilamina como una amina aceitosa.

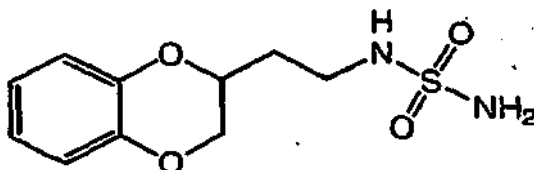
35 La amina aceitosa (1,63 g, 10 mmol) y la sulfamida (1,92 g, 20 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se llevaron a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un aceite, que se purificó por medio de cromatografía en columna (DCM:Metanol 10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando croman-2-ilmetilsulfamida como un sólido blanco.

pf 100-101°C EM 241 (M-1)

40 Análisis Elemental:

Anal. Calc.: C, 49,57;H, 5,82;N, 11,56;S, 13,23

Anal. Hallado: C, 49,57;H, 5,80;N, 11,75;S, 13,33.

**Ejemplo 9****2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etilsulfamida (Compuesto n.º 16)**

Se añadió cianuro de potasio (2,05 g, 31,5 mmol) a 2-bromometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (6,87 g, 30 mmol) en DMSO (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (250 ml) y se extrajo dos veces con éter dietílico. El éter dietílico se lavó con agua, después se lavó dos veces con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a vacío proporcionando 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,2, 11,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H)

La 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina se disolvió en THF (50 ml) y se añadió  $\text{BH}_3$  1 M en THF (80 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento en baño de hielo, se añadió HCl 2 N hasta que se alcanzó un pH = 1,0. La mezcla de reacción se agitó después durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó a vacío proporcionando un aceite. El aceite se repartió entre NaOH 3 N y éter dietílico, y la solución de éter dietílico se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a vacío proporcionando 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto.

EM (M+H) $^+$  180.

La 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto en dioxano (100 ml) se combinó con sulfamida (3,0 g, 31 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un sólido naranja, que se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH - 10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido.

EM (M-1) 257

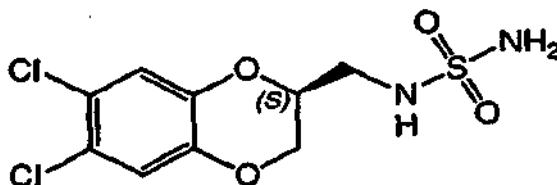
PF 101 - 103°C (corr)

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,86 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 7,4, 11,3 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 6,4, 12,9 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 6,5, 12,9, 2H).

Análisis Elemental:

Medido: C, 46,48;H, 5,60;N, 10,81;S, 12,41

Calculado: C, 46,50;H, 5,46;N, 10,85;S, 12,41

**Ejemplo 10****(2S)-(-)-N-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 29)**

Se agitaron 4,5-diclorocatecol (8,6 g, 48 mmol) y carbonato de potasio (6,64 g, 48 mmol) en DMF (200 ml). Se añadió (2R)-glicidiltosilato (9,12 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con agua helada (600 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, dos veces con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

El aceite (2S)-2-(6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol (6,4 g, 27 mmol) se disolvió en piridina (50 ml) se enfrió a 0°C. Después, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,2 g, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y HCl 1 N (750 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (250 ml), una vez con agua (150 ml), dos veces con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando sólido amarillo claro de éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico.

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 6,3, 11,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Se combinó éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (8,0g, 0,5mmol) con ftalimida de potasio (6,1 g, 33 mmol) en DMF (75 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua agitándose vigorosamente (0,5 l) y después se agitó 30 min. El sólido blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2% y agua de nuevo y después se dejó secar al aire proporcionando (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (6,0 g, al 80%) como un sólido pulverulento blanco.

El sólido pulverulento blanco se combinó con hidrazina (1,06 g, 33 mmol) en EtOH (80 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta pH 1,0 y la mezcla de reacción se agitó después durante 15 minutos. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (sólido desechado) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se repartió entre éter etílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H)

Se sometió a reflujo una parte del aceite (3,8 g, 16 mmol) y sulfamida (3,1 g, 32,4 mmol) en dioxano (100 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH 20:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

25 EM [M-H]<sup>-</sup> 311,0 pf 119-121 °C

$$[\alpha]_D = -53,4^\circ (c = 1,17, M)$$

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (da s, 1H), 6,68 (s an, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H)

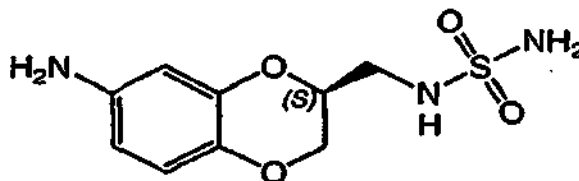
Análisis Elemental:

30 Medido: C, 34,52;H, 3,22;N, 8,95;Cl, 22,64;S, 10,24

Calculado: C, 34,64;H, 2,68;N, 8,87;Cl, 22,94;S, 10,35.

### Ejemplo 11

#### (2S)-(-)-N-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 36)



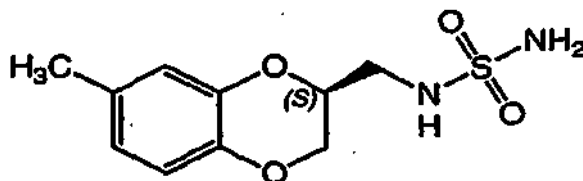
35 Se preparó (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 4. La (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, se combinó después con Pd/C al 10% en metanol (120 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (268.905 pascales (39 psi)) a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con M al 10% en DCM y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en HCl 0,2 N (25 ml), se congeló y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como un sólido escamoso blanco, como la sal clorhidrato correspondiente.

40 EM (M+H)<sup>+</sup> 260

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): δ 10,2 (s an, 3H), 6,86 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,74 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 6,7, 11,4 Hz, 1 H), 3,04 (m, 2H)

45



**Ejemplo 12****(2S)-(-)-N-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 19)**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anteriormente, partiendo de 4-metilcatecol, proporcionando un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

EM [M-H]<sup>-</sup> 257

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (s an, 1H), 4,40 (m, 1 H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (dd,

10 J' = 6,9, 11,4 Hz, 1 H), 3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

## Análisis Elemental

Calculado: C, 46,50;H, 5,46;N, 10,85;S, 12,41

Hallada: C, 46,65;H, 5,60;N, 10,84;S, 12,61.

**Ejemplo 13****15 Ensayo in vivo con ratones obesos AKR/J**

Los ratones AKR/J son conocidos en la técnica ser susceptibles a la obesidad inducida por dieta. (Rossmeisl M, Rim JS, Koza RA, Kozak LP. Diabetes. 2003 Ago;52(8):1958-66.)

20 Se alojaron ratones macho AKR/J (-20 g) a las 4-5 semanas de edad (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) individualmente en una jaula tipo caja de zapatos a 21°C con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Los ratones fueron alimentados con una dieta rica en grasas durante 8 semanas para inducir la obesidad. La composición de la dieta en energía era del 45% de la energía como grasa, 20% como proteína, y 35% como carbohidrato (Research Diets, D12451, New Brunswick, NJ).

25 Se seleccionaron ratones obesos con pesos corporales de entre 35 y 46 g para los estudios. Los ratones se repartieron aleatoriamente en función del peso corporal en grupos de tratamiento a las 13 semanas de edad. Una vez al día (0,2ml a las 15.00-17.00 horas), se suministró a los ratones mediante una sonda oral vehículo control (metilcelulosa al 0,5%, pH 7,4) o vehículo que contenía Compuesto n.º 8 (300mg/kg). Los pesos corporales y la ingesta de alimento de los ratones fueron monitorizados cada pocos días. En el día 11, los ratones fueron anestesiados con pentobarbital sódico (1ml/kg, i.p., Sleepaway, Fort Dodge, Iowa). Se diseccionaron y pesaron el tejido adiposo Blanco (WAT) (grasa retroperitoneal) y el músculo esquelético (músculo gastrocnemio y sóleo).

30 Los datos mostrados a continuación están expresados como media y error estándar calculados utilizando 9-10 ratones por grupo de tratamiento. Se empleó la prueba de "t" de Student de dos colas para el análisis estadístico. Todos los estudios con animales cumplieron con las directrices del Institutional Animal Care and Use Committee.

35 Después de 10 días de tratamiento, los ratones tratados con el Compuesto n.º 8 mostraron una mayor pérdida de peso en comparación con los ratones tratados con vehículo. La pérdida de peso fue acompañada con la pérdida del tejido adiposo blanco (hubo una reducción del 26,6% de la grasa retroperitoneal en los ratones tratados con el Compuesto n.º 8 con relación a los ratones tratados con vehículo, sin cambios significativos en la masa de músculo esquelético. Por lo tanto, la relación de masa grasa y magra (tejido adiposo blanco/músculo esquelético) disminuyó en un 16,8 % en ratones tratados con el Compuesto n.º 8 comparados con ratones tratados con vehículo (vehículo: 8,9 ± 0,4 frente al Compuesto n.º 8: 7,4 ± 0,5, p<0,05). También se observó una reducción de la ingesta de alimentos desde el día 4 hasta el día 10 en los ratones tratados con el Compuesto n.º 8 en relación con los animales control. También se midió que el Compuesto n.º 8 retrasaba el vaciado gástrico en un nivel estadísticamente significativo (p<0,05).

Un resumen de los datos para los ratones tratados con vehículo y con Compuesto n.º 8 midiendo el peso, la ingesta de alimento, la grasa y la masa muscular como se indica en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Resultados In Vivo para Ratones Obesos

	Pérdida de Peso (g)	Ingesta de Alimentos (g) Días 4-10	Peso de la Grasa Retroperitoneal (g)	Peso del Músculo Esquelético (g)
Vehículo	-0,7 ± 0,31	18,8 ± 0,67	0,64 ± 0,04	0,31 ± 0,01
Compuesto n.º 8	-3,3 ± 0,34 p<0,01	16,2 ± 0,68 p<0,05	0,47 ± 0,04 p<0,05	0,30 ± 0:01

Por tanto, los datos muestran que el Compuesto n.º 8 fue eficaz como promotor de la pérdida de peso, donde la pérdida fue de grasa más que de masa muscular y fue además eficaz disminuyendo la ingesta de alimentos (es decir, suprimiendo el apetito).

## 5 Ejemplo 14

### Ensayos de Obesidad in vivo

Se suspendió el Compuesto n.º 8 en metocel al 0,5% utilizando un homogeneizador manual para reducir el tamaño de partícula y un agitador magnético y una placa de agitación para mantener la partículas suspendidas de forma homogénea a lo largo del periodo de dosificación. Se utilizó hidroxipropilmetilcelulosa (metocel) al 0,5% como vehículo/control.

Se emplearon ratones macho AKR/J con pesos de entre 35 y 46 g para los estudios de pérdida de peso. Los ratones AKR/J son susceptibles a la obesidad inducida por dieta. Se alojaron ratones AKR/J macho (peso corporal medio de aproximadamente 20 g) a las 4 a 5 semanas de edad (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) en grupo, cinco por jaula, en una jaula tipo caja de zapatos a 21°C con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Todos los ratones se pusieron en cuarentena durante un periodo de una semana antes de transferirlos a la sala de ensayos con animales. Los ratones fueron alimentados con una dieta rica en grasas durante 8 semanas para inducir la obesidad. La composición de la dieta en energía era del 45% de la energía como grasa, 20% como proteína, y 35% como carbohidrato (obtenido de Research Diets, D12451, New Brunswick, NJ). Como control no obeso, se alimentó a un grupo adicional de ratones que tenían la misma edad y peso con una dieta baja en grasas (obtenido de Research Diets, D124508, New Brunswick, NJ). Solo los ratones que desarrollaron obesidad, definida como un peso corporal de entre 35 y 46 gramos, se seleccionaron para los estudios de pérdida de peso. Los animales fueron separados y alojados individualmente al menos tres días antes de los tratamientos con el fármaco para dejar que se aclimataran a su nuevo entorno.

El ensayo comprendió dos estudios distintos: En el primer estudio, se suministró a 10 ratones vehículo control de metocel al 0,5%; 10 ratones fueron tratados con 300 mg/kg del Compuesto n.º 8 en vehículo; y a 10 ratones se les administró como control positivo 10 mg/kg de sibutramina (un agente de pérdida de peso) en vehículo. En el segundo estudio, 48 ratones fueron repartidos en 4 grupos de tratamiento de 12 ratones cada uno. Los cuatro grupos fueron tratados después con metocel al 0,5% (vehículo), 10 mg/kg del Compuesto n.º 8, 30 mg/kg del Compuesto n.º 8, y 100 mg/kg del Compuesto n.º 8 en vehículo, respectivamente.

Una vez al día (a las 15.00 - 17.00 horas), se suministró a los ratones mediante una sonda oral vehículo control (metocel al 0,5%, pH 7,4) o vehículo que contenía Compuesto n.º 8 durante 10 días. El volumen de dosificación fue de 5 ml/kg de peso corporal (0,2 ml para ratones de 40 gramos). El peso corporal y la ingesta de comida de los ratones fueron monitorizados periódicamente durante los estudios. En el Día 11, los ratones fueron sometidos a ayuno durante 4 h durante el ciclo de luz (se retiraron los alimentos de 06.00 - 10.00 horas). Se realizó una necropsia 18 horas después de la última administración. Los ratones fueron anestesiados con pentobarbital sódico (1 ml/kg, inyección intraperitoneal [i.p.], SleepAway, Fort Dodge, Iowa) y se extrajo la sangre mediante punción cardiaca utilizando una jeringa de 1 ml y se recogió en tubos heparinizados. Se diseccionaron y pesaron los tejidos adiposos blancos (WAT) (almohadillas de grasa retroperitoneales e inguinales), el tejido adiposo marrón (BAT) y músculos esqueléticos (músculo gastrocnemio y sóleo) y los contenidos del estómago. Se obtuvieron muestras de plasma centrifugando sangre completa a 2000-3000 g durante 10-20 minutos a 4°C y se almacenaron a -20°C para realizar mediciones adicionales de insulina, HDL, LDL, y colesterol total y triglicéridos.

Los niveles de glucosa en sangre fueron medidos con un glucómetro (OneTouch UltraSmart, Lifescan, Milpitas, CA) después de recoger dos microlitros de sangre mediante punción en la cola. Las concentraciones de insulina en plasma se midieron mediante un kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para insulina en rata/ratón (EZRM-13K, LINCO Research, St. Charles, Missouri). Las muestras de sangre se diluyeron 1:4 en suero de ratón tratado con carbón vegetal que estaba incluido en el kit de ELISA. El resto del procedimiento se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante. La fluorescencia total se detectó usando un luminómetro para microplacas Orion 1 (Berthold Detection Systems, Pforzheim, Alemania). El colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las concentraciones de triglicéridos en plasma se midieron utilizando un analizador químico de sangre Bayer ADVIA 1650 (Bayer HealthCare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, NY). Según el protocolo del fabricante, la medición de colesterol fue un procedimiento enzimático

utilizando la conversión de colesterol esterasa y colesterol oxidasa seguida de una valoración Trinder; se utilizó el procedimiento de eliminación/catalasa para las mediciones de HDL y LDL; se utilizó un procedimiento enzimático con una valoración Trinder para la medición de triglicéridos.

5 Los datos de los estudios fueron analizados utilizando la prueba de la "t" de Student de dos colas y se expresan en las tablas a continuación como media y errores estándar. Las relaciones grasa/músculo se calcularon como: pesos totales de grasa inguinal y grasa retroperitoneal/peso de músculo. Los valores recogidos en las tablas representan la media  $\pm$  EE (n=9-10).

10 El peso corporal medio de los ratones AKR/J antes del inicio de la dieta rica en grasas era de  $21,7 \pm 0,49$  g. Después de ocho semanas con la dieta rica en grasas, el peso corporal medio de los ratones era de  $37,6 \pm 0,45$  g. Los ratones con mayor aumento de peso se seleccionaron para administrarles el Compuesto n.º 8 o el vehículo.

15 En el primero estudio, y como se indica en la Tabla 5 a continuación, los ratones tratados con 300 mg/kg de Compuesto n.º 8 mostraron una significativa pérdida de peso, en comparación con ratones tratados con vehículo después de 10 días de dosificación. Los efectos de pérdida de peso se observaron 3 días después del tratamiento y se prolongaron hasta el final del estudio. También se encontró una supresión significativa de la ingesta de alimentos tres días después del tratamiento con Compuesto n.º 8 comparado con el vehículo. En cambio, los ratones tratados con el agente antiobesidad sibutramina perdieron peso después de 3 días de tratamiento, pero no mostraron diferencia alguna en el peso al final del estudio comparado con los ratones control. También se observó una reducción de la ingesta de alimento en los ratones tratados con sibutramina desde día 0 al Día 3 pero no desde Día 4 hasta el Día 9. El contenido total del estómago, medido al final del estudio, fue significativamente mayor ( $0,27 \pm 0,05$  g,  $p < 0,05$ ) con el tratamiento con Compuesto n.º 8 comparado con el tratamiento con vehículo ( $0,16 \pm 0,02$  g).

Tabla 5

Tratamiento	Pérdida de Peso (g)			Ingesta de dieta rica en grasas (g)	
	Día 4	Día 8	Día 10	Días 0-3	Días 4-7
Vehículo	$-0,2 \pm 0,1$	$-0,3 \pm 0,3$	$-0,7 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,2$	$12,9 \pm 0,5$
Sibutramina	$-2,0 \pm 0,2^{***}$	$-1,2 \pm 0,4$	$-1,2 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,3^{**}$	$14,4 \pm 0,7$
Compuesto n.º 8 a 300 mg/kg	$-0,3 \pm 0,3$	$-2,5 \pm 0,3^{***}$	$-3,3 \pm 0,3^{***}$	$10,0 \pm 0,4$	$10,6 \pm 0,4^*$

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \* \*  $p < 0,001$  frente a vehículo control, respectivamente.

25 Los ratones tratados con Compuesto n.º 8 también mostraron una reducción del peso de tejido adiposo blanco, en comparación con el tratamiento con vehículo después de 10 días de dosificación. Esto produjo una menor relación de peso de grasa y músculo en el grupo de ratones tratados con Compuesto n.º 8, como se muestra en la Tabla 6, a continuación. En la Tabla 6 a continuación, la relación de grasa y músculo 48 se calculó como: pesos totales de grasa inguinal y grasa retroperitoneal/peso de músculo.

Tabla 6

Tratamiento	Grasa epididimal (g)	Grasa retroperitoneal (g)	Músculo (g)	Tejido Adiposo Marrón (g)	Relación (grasa/músculo)
Vehículo	$2,08 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$8,90 \pm 0,42$
Sibutramina	$1,76 \pm 0,11^*$	$0,61 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$7,67 \pm 0,59$
Compuesto n.º 8 a 300 mg/kg	$1,73 \pm 0,10^*$	$0,47 \pm 0,04^*$	$0,30 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,09$	$7,42 \pm 0,54^*$

\* $p < 0,05$  frente a vehículo control, respectivamente.

30 En el segundo estudio de respuesta a dosis, como se muestra en la Tabla 7 a continuación, no hubo una pérdida de peso o supresión de la ingesta de alimentos significativa ( $P > 0,05$ ) en los ratones tratados con 10, 30, y 100 mg/kg de Compuesto n.º 8. En este estudio, no se recogieron tejidos y, por eso, no se determinaron los valores de grasa y músculo.

Tabla 7

Tratamiento	Pérdida de Peso (g)			Ingesta total de dieta rica en grasas (g)
	Día 4	Día 7	Día 10	Días 1-10
Vehículo	-0,3 ± 0,1	-0,3 ± 0,2	-0,4 ± 0,2	27 ± 0,5
Compuesto n.º 8 a 10mg/kg	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,3	28 ± 0,5
Compuesto n.º 8 a 30 mg/kg	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,2	-0,4 ± 0,2	28 ± 0,5
Compuesto n.º 8 a 100 mg/kg	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,2	28 ± 0,6

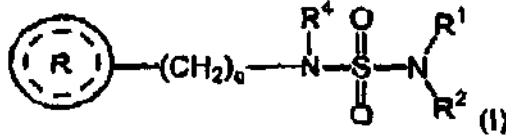
**Ejemplo 15**

Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del Compuesto n.º 8 preparado como en el Ejemplo 7 con suficiente lactosa finamente dividida proporcionando una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la obesidad, promover la pérdida de peso o suprimir el apetito, en la que:

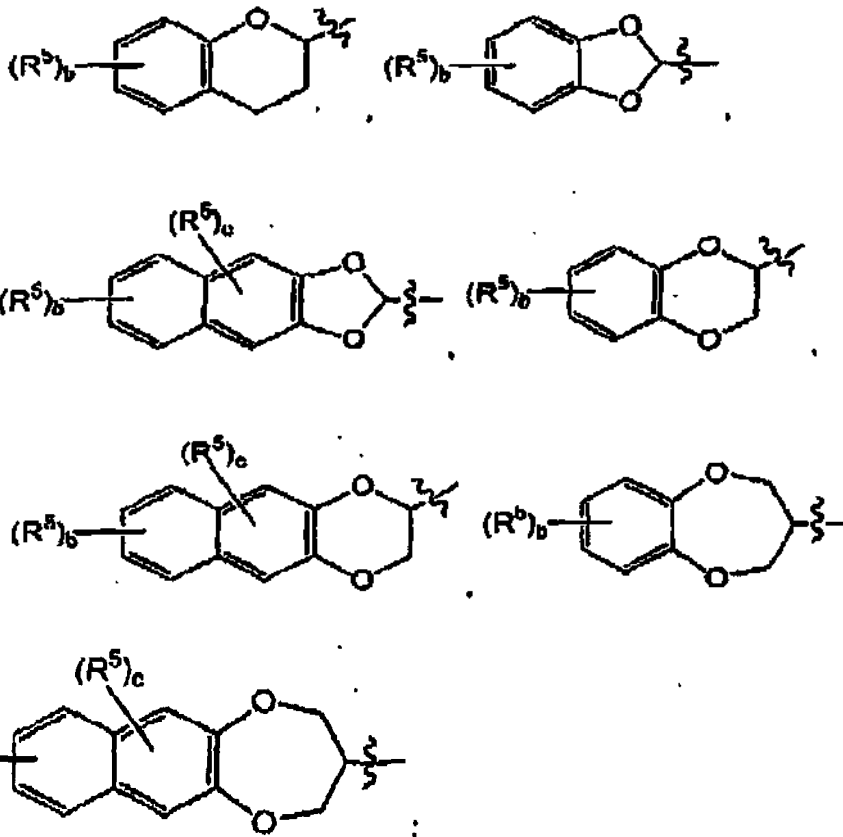
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;



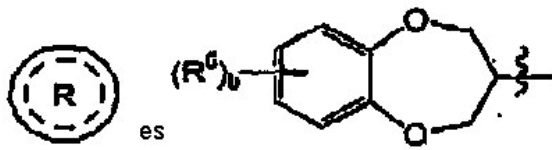
10 se selecciona del grupo que consiste en



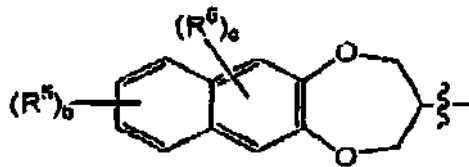
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que a es un número entero de 0 a 2;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior;

15 en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, con la condición de que cuando



o



entonces a es 1.

5 2. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en la reivindicación 1, en el que:

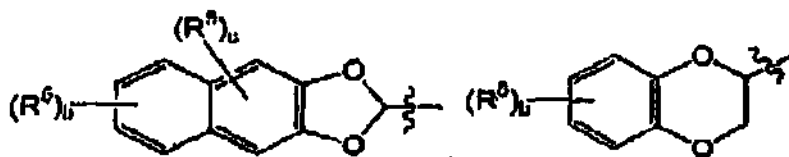
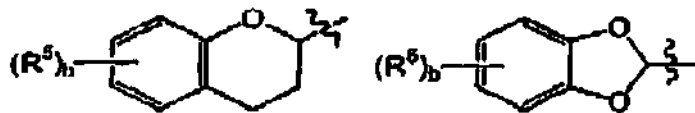
$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

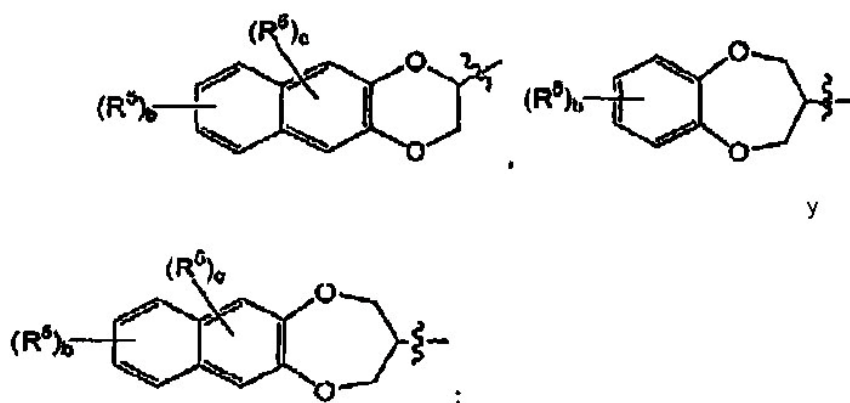
$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;



10 se selecciona del grupo que consiste en

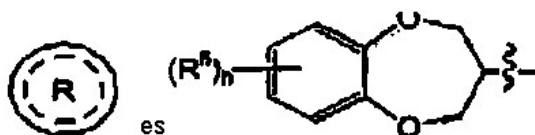




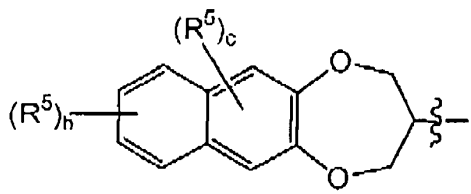
y

en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es un número entero de 0 a 1; cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior; en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, con la condición de que cuando

5



o



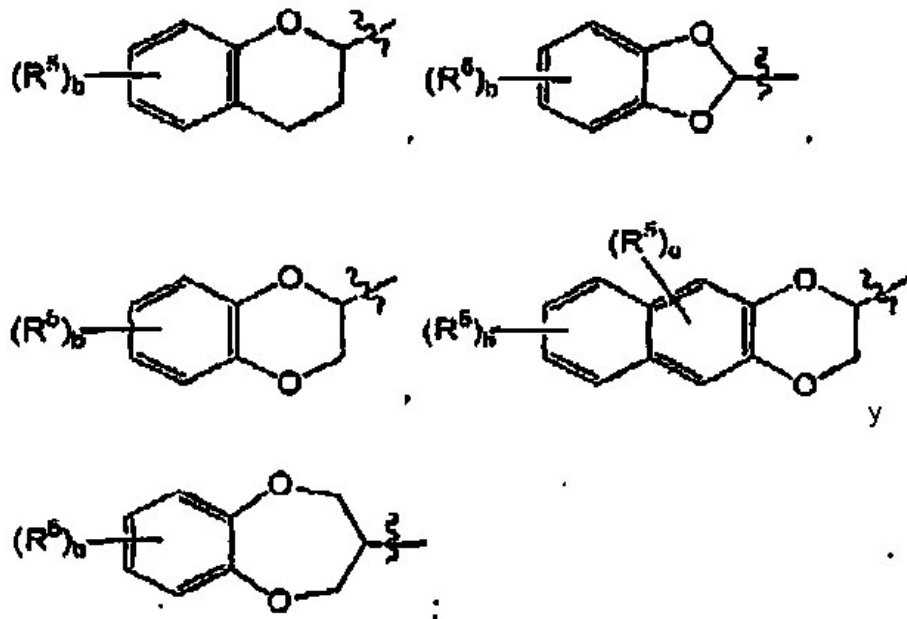
entonces a es 1.

- 10 3. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en la reivindicación 2, en el que:
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
  - R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
  - a es un número entero de 1 a 2:



se selecciona del grupo que consiste en

15

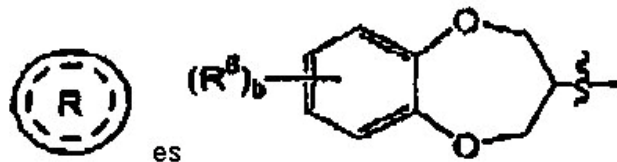


en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es 0;

cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior;

en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono,

5 con la condición de que cuando



entonces a es 1.

4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en la reivindicación 3, en el que:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

10  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanil), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b] [1,4] dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo);

15

en el que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono,



20 con la condición de que cuando es 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), entonces a es 1.



5. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en la reivindicación 4, en el que:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

a es un número entero de 1 a 2;



5 se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo).

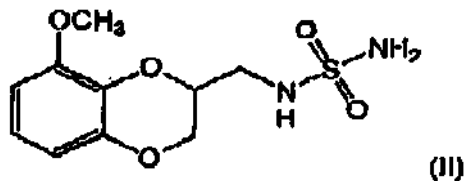
10 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la obesidad.

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la promoción de la pérdida de peso.

15 9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la supresión del apetito.

10. Un compuesto de fórmula (II)



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la obesidad, promover la pérdida de peso o suprimir el apetito.