

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 845**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/357** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06845823 .1**  
96 Fecha de presentación: **19.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1968571**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **USO DE DERIVADOS DE SULFAMIDAS HETEROCÍCLICOS BENZO-CONDENSADOS COMO AGENTES NEUROPROTECTORES.**

30 Prioridad:  
**19.12.2005 US 751494 P**  
**18.12.2006 US 612146**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.03.2012**

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/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 375 845 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 de sulfamidas heterocíclicos benzo-condensados como agentes neuroprotectores

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzocondensados como agentes neuroprotectores. La presente invención además se refiere al uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzocondensados para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos agudos y/o crónicos, más particularmente para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos agudos o crónicos caracterizados por daño o muerte neuronal.

**Antecedentes de la invención**

10 Los trastornos neurodegenerativos afectan a una amplia variedad de individuos, tanto en EE.UU como en el extranjero. Por ejemplo, muchos individuos sufren enfermedades neurodegenerativas. Estas enfermedades incluyen una serie de afecciones gravemente debilitantes, tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, "enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, demencia multiinfarto, degeneración macular.

15 La mayor longevidad de los seres humanos ha conducido a un incremento de la conciencia de la prevalencia de la enfermedad neurodegenerativa. La incidencia relativamente alta -2- de estas enfermedades (se notifica un intervalo entre 2-15% de la población mayor de 70 años de edad) supone cargas médicas, sociales y económicas significativas de los que sufren la enfermedad, los cuidadores y la comunidad en general. Tras su inicio, estas enfermedades pueden conducir a la muerte con mucha rapidez, o, como alternativa, pueden progresar lentamente en un periodo de años, que a menudo culmina en que el paciente requiere atención en un centro dedicado.

20 A medida que la población envejece, la frecuencia con la que se diagnostica a los pacientes enfermedades neurodegenerativas, especialmente aquéllas que afectan a las facultades mentales, como el Alzheimer, está aumentando de forma espectacular. El número de individuos con enfermedad de Alzheimer está creciendo de forma exponencial y se ha estimado que, hoy en día, puede haber hasta 24 millones de individuos en todo el mundo afectados por este trastorno.

25 La enfermedad de Alzheimer (EA) se debe a un proceso degenerativo en el paciente que se caracteriza por una pérdida progresiva de células desde el prosencéfalo basal, la corteza cerebral y otras áreas cerebrales. Las neuronas que transmiten acetilcolina y sus nervios diana están particularmente afectados. Hay placas seniles y marañas neurofibrilares. La enfermedad de Pick tiene un cuadro clínico similar a la enfermedad de Alzheimer, pero con un curso clínico algo más lento y atrofia circunscrita, que principalmente afecta a los lóbulos frontal y temporal. Un modelo animal de enfermedad de Alzheimer y otras demencias muestra una tendencia hereditaria hacia la formación de dichas placas. Se piensa que si un fármaco tiene un efecto en el modelo, también puede ser beneficioso en al menos algunas formas de enfermedades de Alzheimer y de Pick. En la actualidad hay tratamientos paliativos, pero ningún medio de restaurar la función en los pacientes de Alzheimer.

35 La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno de la mediana edad o de ancianos, con una progresión muy gradual y un curso prolongado. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, Vol. 2; 23d ed., Ed by Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci and Kasper, McGraw-Hill Inc. , New York City, 1994, pg. 2275. Los cambios observados con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Parkinson son los agregados de células nerviosas que contienen melanina en el tronco cerebral (sustancia negra, locus 20 cerúleo), en las que hay varios grados de pérdida de células nerviosas con gliosis reactiva (más pronunciada en la sustancia negra) junto con inclusiones intracitoplasmáticas de eosinófilos características. En su forma completamente desarrollada, la EP se reconoce fácilmente en los pacientes, en los que la postura encorvada, la rigidez y la lentitud de movimientos, fijación de la expresión facial, temblores rítmicos de las extremidades, con un movimiento voluntario activo o relajación completa, son características comunes. En general, acompañando a las otras características del trastorno completamente desarrollado se encuentra la marcha festinante, de modo que el paciente avanza o camina con pasos rápidos arrastrando los pies a un ritmo acelerado como si quisiera alcanzar el centro de gravedad del cuerpo.

45 El tratamiento de la enfermedad de Parkinson farmacológicamente con levodopa combinada con cirugía estereotáctica sólo ha representado una cura parcial, como mucho. Subyacente a muchas de las dificultades del tratamiento se encuentra el hecho de que ninguna de estas medias terapéuticas tiene un efecto sobre el proceso de la enfermedad subyacente, que consiste en degeneración neuronal. En último término, parece alcanzarse un punto en el que la farmacología ya no puede compensar la pérdida de dopamina de los ganglios basales.

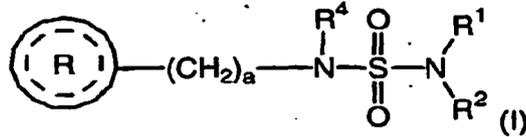
55 Otras afecciones neurodegenerativas que afectan a los seres humanos son el resultado de, o, de otro modo son causadas por, al menos en parte, ictus u otra lesión o traumatismo. De acuerdo con una fuente, cada año se producen hasta 700.000 casos nuevos de ictus. En EE.UU., se produce un ictus cada minuto. La mayoría de los pacientes de ictus sostienen una discapacidad permanente y el ictus es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos, que afectan a 3-4 millones de ciudadanos de EE.UU.

El documento US6949518 divulga el uso de topiramato en el tratamiento de la degeneración del nervio óptico.

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos neurodegenerativos crónicos. Además, Sigue existiendo la necesidad de agentes que sean neuroprotectores y, por tanto, útiles para la prevención del daño y/o la muerte neuronal.

**Sumario de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para neuroprotección que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



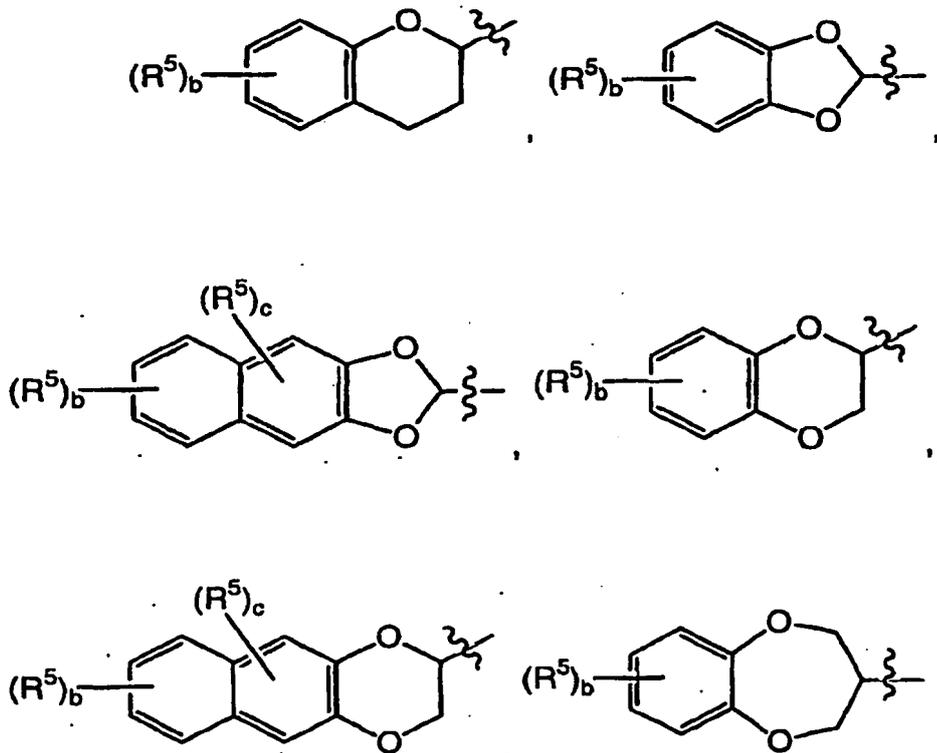
en la que

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

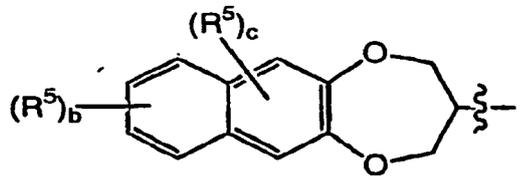
- 10 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona del grupo que consiste en



15 y



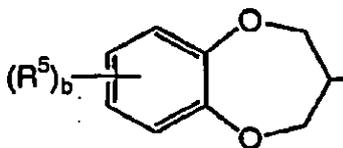
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; a condición de que cuando

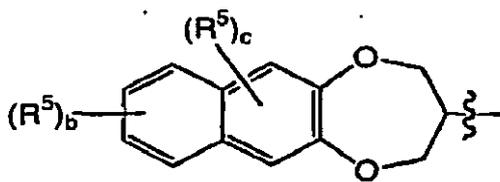
5



es



10 o

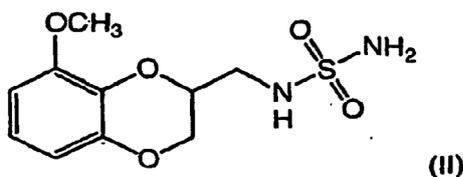


entonces a es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para neuroprotección que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (II)

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como ejemplo de la invención está un procedimiento para neuroprotección que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente.

20

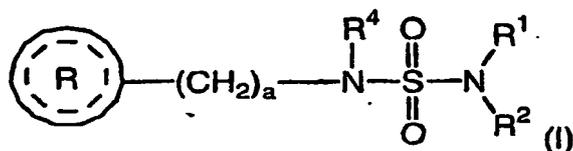
En un ejemplo, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos agudos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. En otro ejemplo, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos crónicos.

Como otro ejemplo adicional de la invención está un procedimiento para prevenir la muerte o el daño neuronal tras una agresión o lesión cerebral, del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico.

25

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para neuroprotección, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que



a, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son según se definen en el presente documento. La presente invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos agudos o crónicos. La presente invención se refiere además a un procedimiento para la prevención de la muerte o daño neuronal tras lesión.

Como se usa en el presente documento, el término “**neuroprotección**” deberá significar las neuronas protectoras del cerebro, sistema nervioso central o sistema nervioso periférico (preferentemente en el cerebro o la médula espinal) de la muerte y/o daño. Preferentemente, las neuronas están protegidas de la muerte o daño causado por tensión oxidativa, por ejemplo por los radicales de oxígeno.

“**Trastornos neurodegenerativos agudos**” incluidos en los procedimientos de la presente invención incluyen, entre otros, varios tipos de trastornos neurodegenerativos agudos asociados con muerte o daño neuronal, incluida insuficiencia cerebrovascular, traumatismo cerebral focal, daños cerebrales difusos y lesiones de la médula espinal, es decir, isquemia o infarto cerebral, incluidas oclusión embólica y oclusión trombótica, reperfusión tras isquemia aguda, lesión hipóxica-isquémica perinatal, parada cardíaca, así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluidas epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral), y lesiones intracraqueales e intravertebrales (incluidos contusión, penetración, cizalladura, compresión y laceración) y síndrome del lactante agitado. Preferentemente, el trastorno neurodegenerativo agudo es un resultado de ictus, lesión isquémica aguda, lesión craneal o lesión espinal.

“**Trastornos neurodegenerativos crónicos**” incluidos en los procedimientos de la presente invención incluyen, entre otros, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpos de Lewis difusos, parálisis suprenuclear progresiva (síndrome de Steel Richardson), degeneración multisistema (síndrome de Shy-Drager), afecciones epilépticas crónicas asociadas con neurodegeneración, enfermedades de las neuronas motoras, incluidas esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo ELA-demencia de Parkinson de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías (incluida la atrofia de múltiples sistemas), afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigra, enfermedad de Machado-Joseph/ ataxia espinocerebelar de tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelosas, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann/enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) y enfermedades producidas por priones (incluidas las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann Sträussler-Scheinker, Kuru y el insomnio familiar fatal). Preferentemente, el trastorno neurodegenerativo crónico se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple o parálisis cerebral.

Otros trastornos que manifiestan muerte o daños neuronales y que, como tales, se pretende incluir dentro de los procedimientos de la presente invención incluyen demencias, con independencia de la etiología subyacente, incluidas la demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria, incluida la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de la materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia por traumatismo cerebral y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal.

También se incluyen en la presente invención procedimientos de neuroprotección (es decir, procedimientos para la prevención de la muerte y/o daño neuronal) tras lesión cerebral, del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico, en los que la lesión es resultado de lesiones químicas, tóxicas, infecciosas, radiación y/o traumáticas. Preferentemente, los procedimientos de la presente invención están dirigidos a prevenir la muerte y/o daño neuronal tras lesión o traumatismo cerebral, craneal y/o de la médula espinal, con independencia de su causa.

El término “**sujeto**” como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión “**cantidad terapéuticamente efectiva**” como se usa en el presente documento, quiere decir que la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que facilita la respuesta biológica o médica en un sistema

tisular, animal o humano que está siendo examinado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro trabajador clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

5 En una realización de la presente invención  $R^1$  se selecciona independientemente 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  $-(CH_2)_a-$  está seleccionado del grupo que consiste en  $-CN_2-$  y  $-CH_2-CH_2-$ . En otra realización de la presente invención  $-(CH_2)_a-$  es  $-CH_2-$ .

En una realización de lo presente  $R^4$  está seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferentemente,  $R^4$  es hidrógeno.

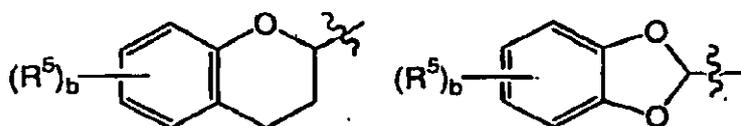
10 En una realización de la presente invención a es 1.

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, preferentemente 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.

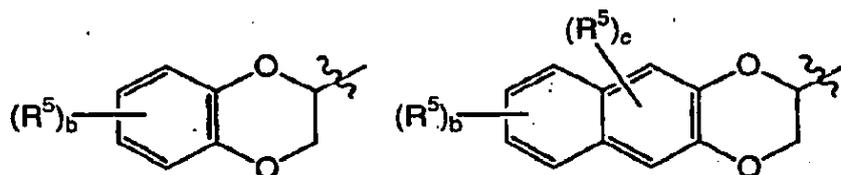
En una realización de la presente invención,



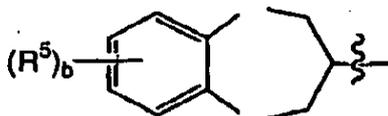
se selecciona del grupo que consiste en



20



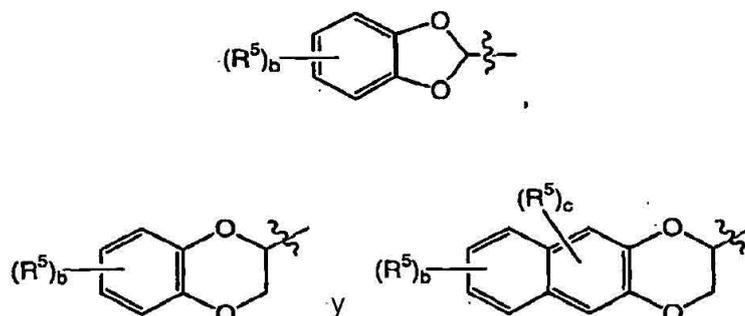
y



En otra realización de la presente invención,



25 se selecciona del grupo que consiste en



En una realización de la presente invención,

5



10 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-dihidrobenzo[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-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo),  
 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo),  
 15 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,



20 se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidrobenzo[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-cetil-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,



25 se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cetil-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.



(cont.)						
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-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzo[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-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonilo-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-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "**halógeno**" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, el término "**alquilo**" 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 destaque otra cosa, "inferior" cuando se usa con alquilo quiere decir una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

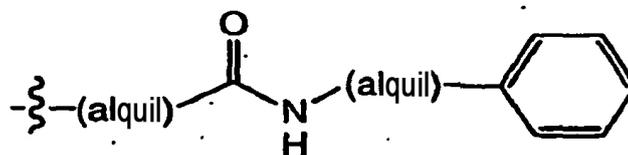
Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "**alcoxi**" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxilo y n-hexiloxi.

Como se usa en el presente documento, 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, preferentemente desde uno a cinco sustituyentes, más preferentemente desde uno a tres sustituyentes, más preferentemente desde uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de los sustituyentes.

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

En la nomenclatura estándar usada a través de esta revelación, 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-alquilamino-carbonil-alquilo" hace referencia a un grupo de la fórmula



5 Las abreviaturas usadas en la especificación, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son como sigue:

DCC =	Diciclohexilcarbodiimida
DCE =	Dicloroetano
DCM =	Diclorometano
DIPEA o DIEA =	Diisopropiletilamina
DMF =	N,N-dimetilformamida
DMSO =	Dimetilsulfóxido
EDC =	Etilcarbodimida
Et <sub>3</sub> N o TEA =	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O =	Dietiléter
EA o EtaAc =	Acetato de etilo
EtOH =	Etanol
IPA =	2-propanol
Hept =	Heptano
HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
HPLC =	Cromatografía Líquida de Alta Presión
LAH =	Hidruro de Litio Aluminio
M o MeOH =	Metanol
RMN =	Resonancia Magnética Nuclear
Pd-C =	Paladio en Catalizador de Carbono
RP HPLC =	Cromatografía Líquida de Alta Presión en Fase Inversa
TA o ta =	Temperatura ambiente
TEA =	Trietilamina
TFA =	Ácido Trifluoroacético
THF =	Tetrahidrofurano
TLC =	Cromatografía en Capa Fina

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

Para 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 de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, formarse 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 y ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos 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:

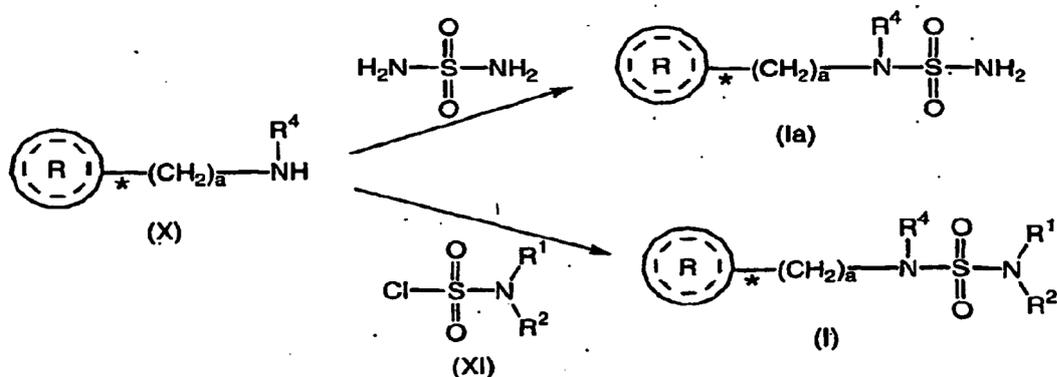
acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, 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, teoclato, tosilato, trietilyoduro y valerato.

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

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-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 a-oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-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

las bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, 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 y hidróxido de cinc.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el proceso trazado en el Esquema 1.



Esquema 1

De acuerdo con ello un compuesto de fórmula (X) adecuadamente constituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferentemente 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 preferentemente a temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferentemente a

aproximadamente temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

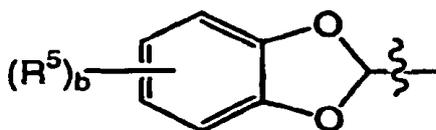
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina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

5

Los compuestos de fórmula (X) en la que

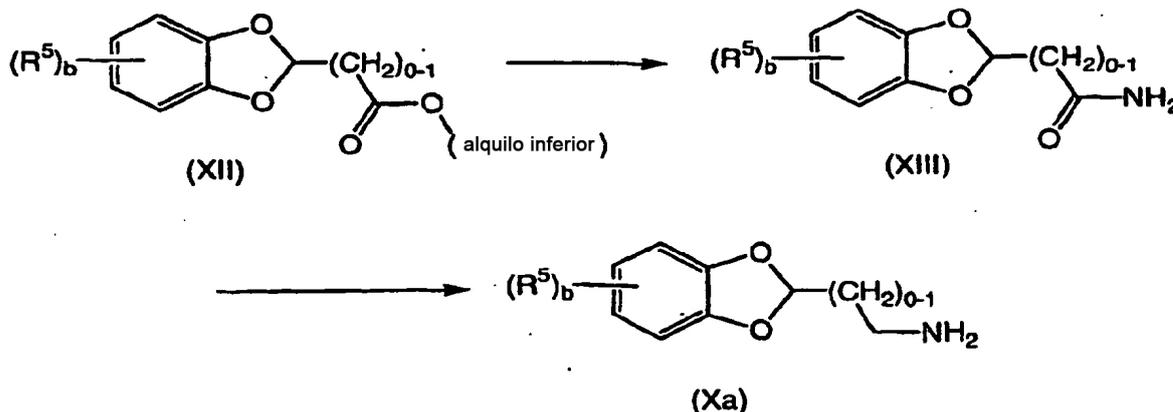


es



10

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



Esquema 2

De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por 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).

15

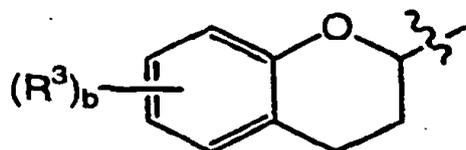
El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xa).

20

Los compuestos de fórmula (X) en la que

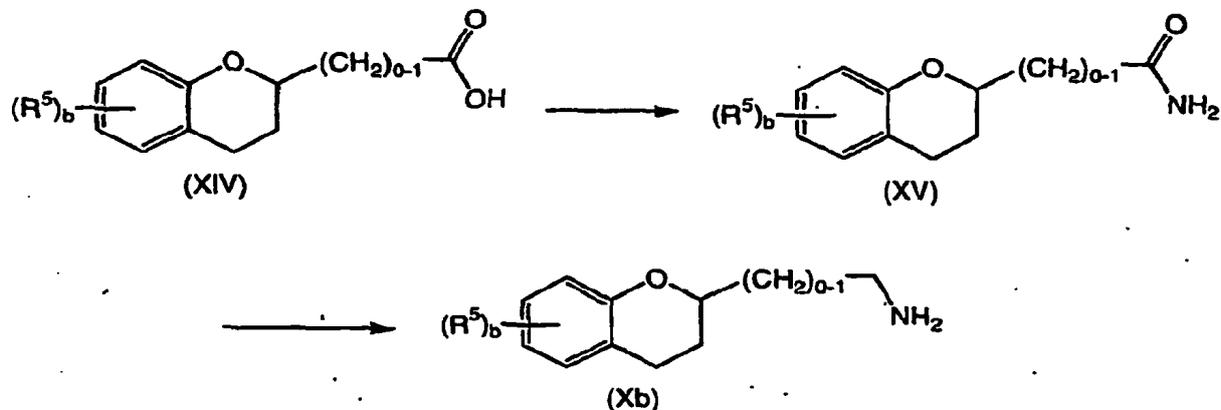


se selecciona de



25

se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 3.



Esquema 3

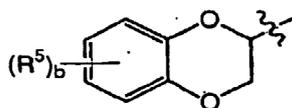
5 De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con  $\text{NH}_4\text{OH}$ , en la presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, opcionalmente en un disolvente orgánico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

10 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).

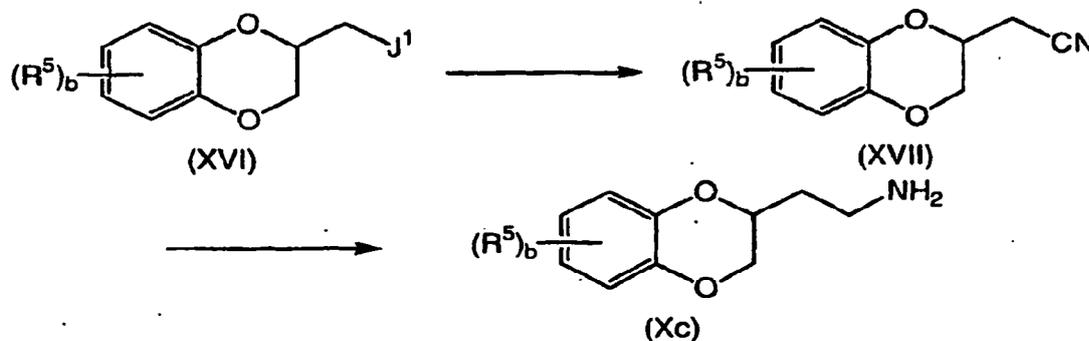
Los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de:



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



Esquema 5

De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) en la que  $\text{J}^1$  es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, trifilo un compuesto conocido o un compuesto preparado por

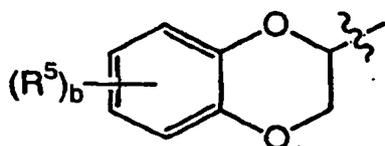
procedimientos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que  $J^1$  es OH), se hace reaccionar con un cianuro tal como cianuro de potasio, cianuro de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMSO, DMF, THF, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XVII).

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

Los compuestos de fórmula (X) en la que

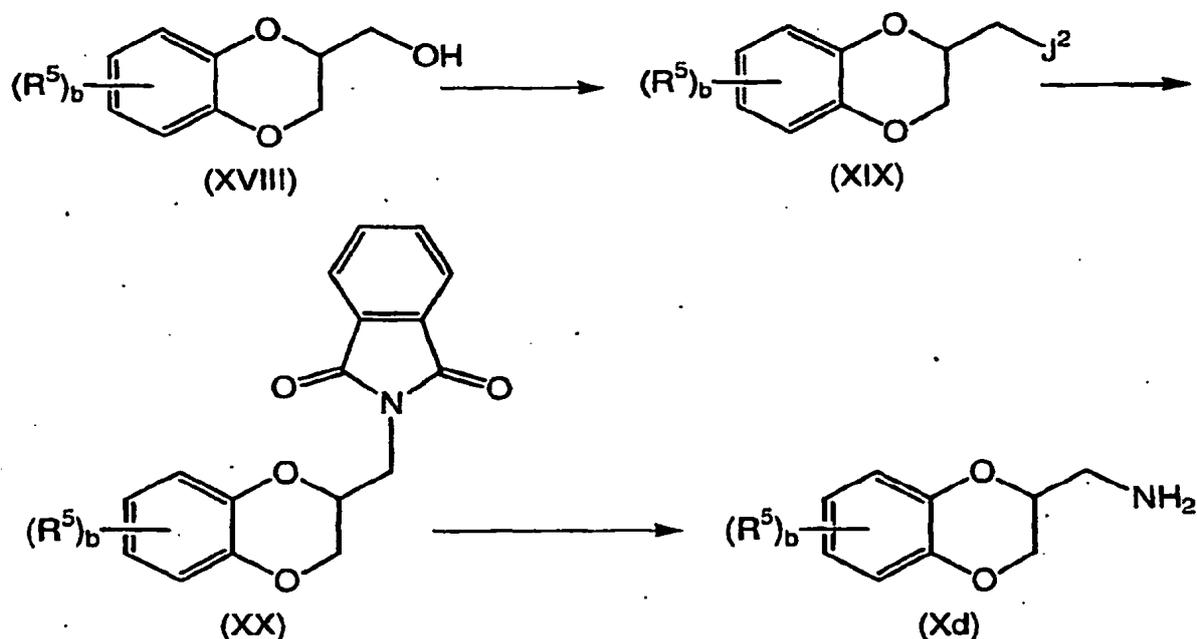


se selecciona de



10

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



Esquema 5

15

De acuerdo con ello, se activa un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), preparado por procedimientos conocidos, 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.

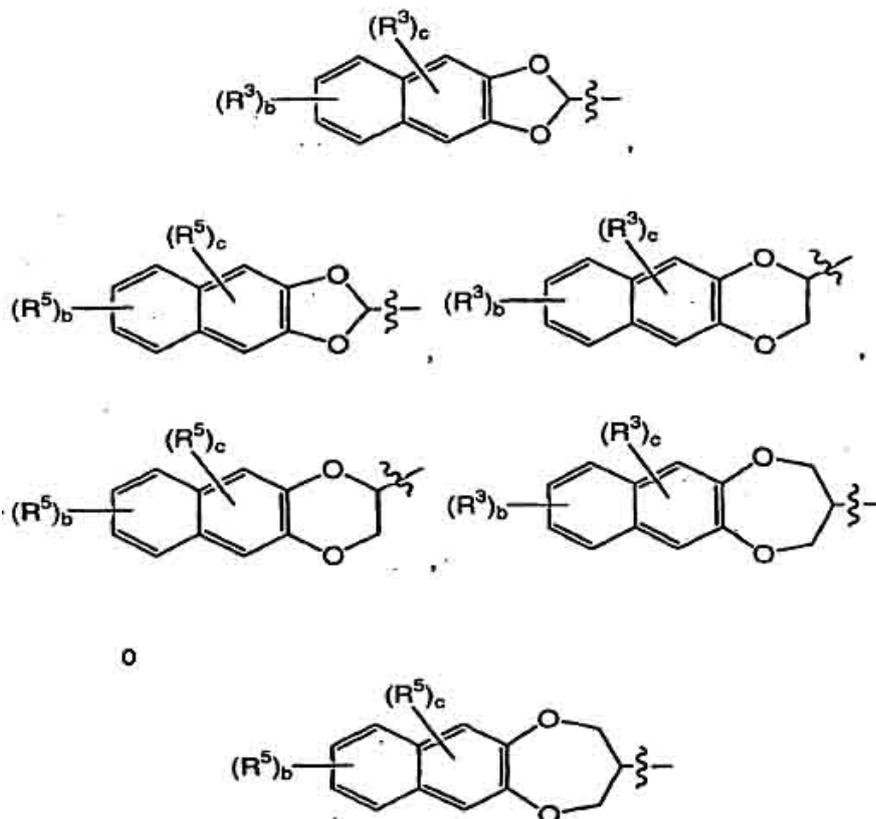
20 El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con una sal ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde 50°C hasta aproximadamente 200°C, más preferentemente,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

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

5 Alguien experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de



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

15 Alguien experto en la técnica reconocerá adicionalmente que en donde se desea 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.

Alguien experto en la técnica reconocerá que en donde una etapa de reacción de la presente invención se puede 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.

20 Donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención ocasionan mezcla 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 por 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 por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también redisolverse por formación de ésteres diastereoméricos o amidas diastereoméricas, seguida por separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden redissolver usando una columna de HPLC quiral. Durante cualesquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualesquiera 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 un estado subsiguiente conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

La presente invención comprende adicionalmente 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 descrita en el presente documento como el ingrediente activo de la invención se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. 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, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden también estar revestidas con sustancias tales como azúcares o pueden estar entéricamente revestidas tal como para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el vehículo constará usualmente de agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para incrementar solubilidad o preservación. Las suspensiones o soluciones inyectables se pueden preparar también utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo está(n) mezclado(s) íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, 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. En preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, 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 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 revestidos de azúcares o revestidos entéricamente por técnicas estándar. Para formas de administración parenteral, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, mezclada con otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayuda en la solubilidad o para preservación, se puede incluir. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en las que se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimidos, cápsula, polvo, inyección, cucharada de cucharilla de té, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada de cucharilla de té, desde aproximadamente 0,1-1000 mg y pueden darse a una dosificación de aproximadamente 0,01-200,0 mg/kg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 0,5-50 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 1,0-25,0 mg/kg/día o de cualquier intervalo en lo mencionado. 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.

Preferentemente 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, 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 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 adicionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 revestirse o formar 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 una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una fase entérica que sirve para resistir desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto dentro del duodeno o retrasarse en su liberación. Se puede usar una diversidad del material para tales fases o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de 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 oralmente o por inyección, incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones orales o aceitosas 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 de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los tratamientos descritos en la presente invención se puede llevar a cabo también usando una composición farmacéutica que comprende cualesquiera de los compuestos según se definen en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto y puede estar constituida dentro de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen necesariamente excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. 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 esta 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 diariamente. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches de piel transdérmicos bien conocidos por aquellos de habilidad normal en esa técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transversal, la administración de dosificación será, por supuesto, más continua que intermitente por todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo 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 pueden incorporarse aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados estimados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, 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 disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizadas tales como las gomas sintéticas o naturales, por ejemplo goma de tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa. Para administración parenteral, se desean suspensiones estériles y soluciones. 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 se necesita tratamiento de depresión.

La dosificación diaria de los productos puede variarse por encima de un amplio intervalo desde 0,01 hasta 200 mg/kg por ser humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse preferentemente 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 a tratarse. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente, 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 afección morbosa. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones.

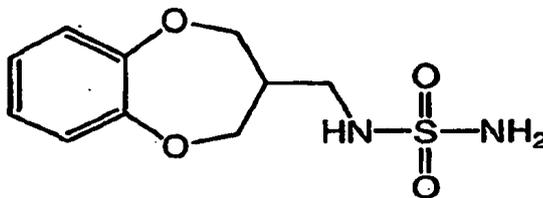
Alguien experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como los ensayos *in vitro* usando modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados, adecuados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o evitar un trastorno dado.

Alguien experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos en humanos incluyendo ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de oscilación de dosis y de eficacia, en pacientes saludables 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 se desean y no se interpretarán para limitar en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

### Ejemplo 1

#### ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Compuesto n.º 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 a 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<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía (éter etílico al 2% en hexano) proporcionó 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 163,2 (M+H<sup>+</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmol) se disolvió 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 (6,97 g, 61,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el 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<sub>4</sub>. 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<sup>+</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO), δ: 6,92 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,33 (ancho, 2H), 3,16 (d, J= 4 Hz, 1H), 2,72 (d, J= 4 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H).

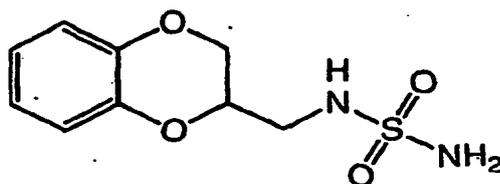
((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmol) y sulfamida (3,11 g, 32,4 mmol) se combinaron en dioxano seco (60 ml) y se calentaron a reflujo durante toda una noche. Se añadió cloroformo y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (acetona al 2% a 8% en diclorometano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

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

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)**



5 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzdioxin-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 a temperatura ambiente y una pequeña cantidad de sólido se filtró y se descargó. 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 recrystalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

pf: 97,5 - 98,5°C

Análisis Elemental:

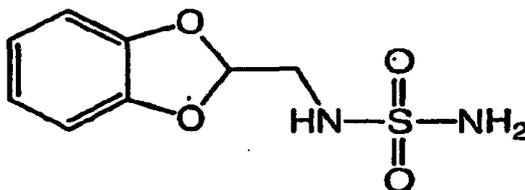
Anal. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13.

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

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  6,85 (m, 4H), 6,68 (da 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)



15 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 (13,3 g, 93,2 mmol) en metanol seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a 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  $\text{MgSO}_4$ , se concentró a un sólido marrón y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un sólido incoloro.

EM (IEP): 195,10 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H).

25 A 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 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO),  $\delta$ : 7,99 (s, ancho, 1H), 7,72 (s, ancho, 1H), 6,94 (m, 2H) 6,86 (m, 2H), 6,30 (s, 1H).

35 Se disolvió 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 destruyendo 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  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se evaporó proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 152,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J = 4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 4 Hz, 2H).

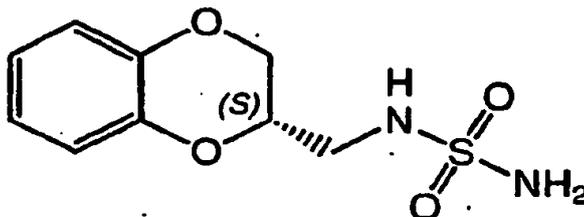
C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) se combinaron en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona al 2% a 10% en diclorometano) proporcionando el compuesto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

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

5 RMN de <sup>1</sup>H (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

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



10 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 e 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 a 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.

15 El sólido (13,3 g, 68 mmol) se disolvió en piridina (85 ml) se enfrió a 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 en el vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (HeptEA - 2:1) proporcionando éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un sólido blanco.

20 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 a 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.

30 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 a 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 (desecho sólido) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se fraccionó entre éter dietílico 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 amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH -10:1) proporcionando un aceite. Una parte del aceite (4,82 g, 29 mmol) en 2-propanol (250 ml) se trató con HCl 1 N (30 ml) y se calentó en baño de vapor hasta que se hizo homogéneo y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se enfrió en hielo durante 2 h. Un sólido escamoso blanco (la sal de HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) se filtró aparte y después se recrystalizó de nuevo a partir de 2-propanol proporcionando un sólido blanco.

35  $[\alpha]_D = -69,6$  (c = 1,06, EtOH).

El sólido blanco se fraccionó 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.

$[\alpha]_D = -57,8$  (c = 1,40, CHCl<sub>3</sub>).

40 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.

$[\alpha]_D = -45,1^\circ$  (c = 1,05, M);

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

13,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 6,9, 13,7 Hz, 1H).

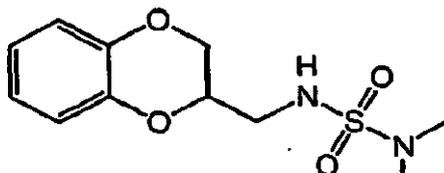
Análisis Elemental:

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

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

## 5 Ejemplo 5

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



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 según se añadió cloruro de dimetilsulfamilo (1,44 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se enfrió después durante 3 horas con enfriamiento continuo. La mezcla de reacción se fraccionó 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 recristalizó (acetato de etilo/Hexano) proporcionando el compuesto del título como un sólido flocular blanco.

pf 76-78°C

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

Análisis Elemental:

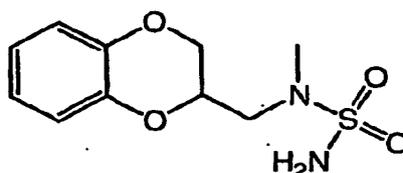
Anal. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78.

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

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (da m, 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)



25 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.

30 El aceite en éter dietílico (25 ml) se trató 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 fraccionó entre HCl 1 N y éter dietílico. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con éter dietílico. 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).

35 El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y 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 recristalizó a partir de acetato de

etilo/Hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

pf 97-98°C.

EM 257 (M<sup>-1</sup>).

Análisis Elemental:

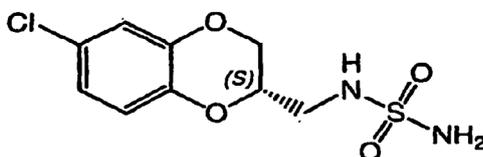
5 Anal. Calc.: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

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

RMN al <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (sa, 2H), 4,46 (m, 1H), 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

10 **(2S)-(-)-N-(6-cloro-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 (alrededor de proporción 3:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro por RP HPLC).

15 La mezcla se disolvió en 2-propanol (100 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico hasta que se logró pH = 1,0. La sal clorhidrato que se precipitó se filtró (2,65 g) y se recrystalizó a partir de metanol/IPA proporcionando cristales blancos. Los cristales blancos se fraccionaron 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.

[α]<sub>D</sub> = -67,8 (c = 1,51, CHCl<sub>3</sub>).

20 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 a 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>).

25 [α]<sub>D</sub> = -59,9° (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).

Análisis Elemental:

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

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

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 (alrededor de 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron en el vacío proporcionando un sólido, que se fraccionó 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 TFAQ al 0,20%) proporcionando

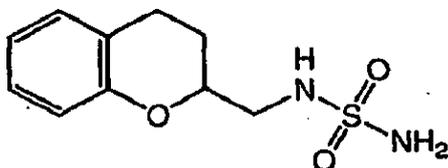
35 El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol-10:1 proporcionando

40 (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida como un sólido blanco.

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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)

5 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 dimetilaminopropiletilcarbodiimida (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 a aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. La DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó en el vacío proporcionando un aceite, que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionando un aceite.

10 El aceite (5,35 g, 30 mmol) en THF (90 ml) se agitó según se añadió 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a vacío proporcionando C-croman-2-il-metilamina como una amina aceitosa.

15 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.

20 pf 100-101 °C.

EM 241 ( $\text{M}^{-1}$ ).

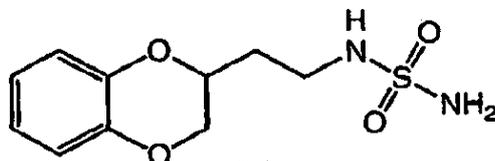
Análisis Elemental:

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.

### 25 Ejemplo 9

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



30 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 en el vacío proporcionando 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) como un sólido blanco.

35 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 pH = 1,0. La mezcla de reacción se agitó

después durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó en el vacío proporcionando un aceite. El aceite se fraccionó entre NaOH 3 N y éter dietílico, y la solución de éter dietílico se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto.

EM (M+H)<sup>+</sup> 180.

- 5 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

- 10 PF 101-103°C (corr.).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 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).

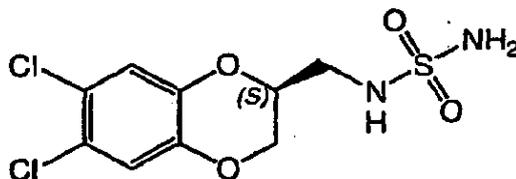
Análisis Elemental:

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

- 15 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)



- 20 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 a 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 (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de 25 (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 en el vacío proporcionando sólido amarillo claro de éster 30 (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico.

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).

- 35 Se combinó éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (8,0 g, 20,5 mmol) con ftalimida de potasio (6,1 g, 33 mmol) en DMF (75 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a 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.

- 40 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 a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N ajustando el pH de la mezcla de reacción a 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 (desecho sólido) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se fraccionó 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 45 de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

5 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.

EM  $[\text{M-H}]^-$  311,0.

pf 119-121°C.

$[\alpha]_D^{20} = -53,4^\circ$  ( $c = 1,17$ , M)

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (da s, 1H), 6,68 (da s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd,  $J = 6,5, 11,5$  Hz, 1H), 3,15 (m, 2H).

Análisis Elemental:

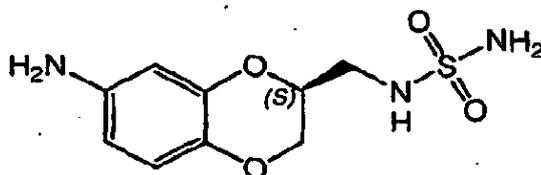
Análisis Elemental:

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

15 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)**



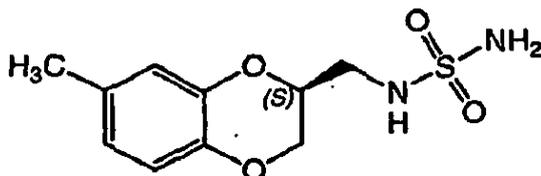
20 Se preparó (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento trazado en el Ejemplo 4. La (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, se combinó después con Pd/C al 10% en metanol (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.

EM  $(\text{M+H})^+$  260

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,2 (da s, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (dd,  $J = 2,5, 8,4$  Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (dd,  $J = 6,7, 11,4$  Hz, 1H), 3,04 (m, 2H).

### Ejemplo 12

30 **(2S)-(-)-N-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuestos n.º 19)**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anteriormente, partiendo con 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  $[\text{M-H}]^-$  257.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCI3): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (da s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Análisis Elemental

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

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

**Ejemplo 13**

**Ensayo in vitro de brillo del título celular/Viabilidad celular**

El ensayo se realizó de acuerdo con el procedimiento indicado en el inserto del kit adquirido en Promega.

10 Los cultivos celulares se prepararon del siguiente modo. Se establecieron cultivos de células disociadas del hipocampo y corticales de 18 fetos de rata de embrión. Los fetos se extrajeron mediante cesárea de las hembras preñadas (Harlan Sprague- Dawley) anestesiadas con halotano de acuerdo con el panel sobre Eutanasia AVMA. Los cachorros fueron decapitados y los cerebros se extrajeron e introdujeron en solución salina equilibrada de Hank (1x HBSS; Gibco, Rockville,MD). Las cortezas y los hipocampos se diseccionaron y combinaron de acuerdo con el tipo de tejido. El tejido se digirió con tripsina durante 15 minutos (1mg/ml de tripsina-HBSS; Worthington, Lakewood, NJ), se aclaró con HBSS fresco, se incubó con inhibidor de tripsina (1mg/ml; Sigma, St. Louis, MO) y se aclaró de nuevo con HBSS fresco y se trituró en HBSS fresco con una pipeta de vidrio pulida con fuego. Las células disociadas se sembraron a 10.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (BD BioScience, Bedford, MA) que contienen 100 ul/pocillo de medio esencial mínimo de Eagle (MEM; Gibco) suplementado con 26mM NaHCO3 (Sigma), 40mM glucosa (Sigma), 20mM KCl (Sigma), piruvato sódico 1 mM (Sigma), 10% (v/v) de suero bovino fetal inactivado con calor (Hyclone, Logan, UT), y 0,001% de sulfato de gentamicina (Sigma) (pH 7.4). Los cultivos son 20 durante 24 horas en un incubador humidificado a 37°C 5% de CO<sub>2</sub> antes del tratamiento experimental.

25 Los compuestos de ensayo se prepararon del siguiente modo: Una reserva 10 mM en DMSO de cada compuesto se diluyó a :50 in DPBS dando una reserva final de 200 µM. La reserva se diluyó más en DPBS para obtener una concentración final de 0,1, 1 y120 µM del compuesto en cada pocillo con 100ul. Cantidades iguales del vehículo o el compuesto diluido se añadieron a cada pocillo de cultivo.

30 Una solución de reserva del 30 % de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Sigma) se diluyó con DPBS 1:100, para dar una reserva de 3 mM. A cada pocillo de cultivo con 100ul se añadieron cinco microlitros de vehículo o solución de reserva de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, para dar una concentración final de 150uM.

El compuesto 8 se analizó de acuerdo con el procedimiento, tal como se describe en el presente documento, con los resultados como se indican en la Tabla 4 y la Tabla 5 siguientes. Obsérvese que en los datos siguientes, cada placa se realizó por triplicado para un total de n= 9.

Tabla 4: Cultivos de hipocampo de rata, agresión con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 150 µM

	Vehículo	Compuesto 8 0,1 µM	Compuesto 8 1 µM	Compuesto 8 10µM
Placa 1	0,5	24	16	10
Placa 2	0,6	26	17	14
Placa 3	0,5	24	17	15
Media	0,5	25**	17	13
Desviación estándar	0,1	1	0,6	3

35

Tabla 5: cultivos de corteza cerebral de rata, agresión con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 150 µM

	Vehículo	Compuesto 8 0,1 µM	Compuesto 8 1 µM	Compuesto 8 10µM
Placa 1	1,2	28	19	10
Placa 2	1	64	51	18

(cont.)				
Placa 3	0,8	97	38	51
Media	1	63*	36	26
Desviación estándar	0,2	35	16	22
*Ensayo de comparaciones múltiples de Kruskal-Wallis con ensayo post-hoc de Dunn				
*p< 0,05**, p< 0,01				

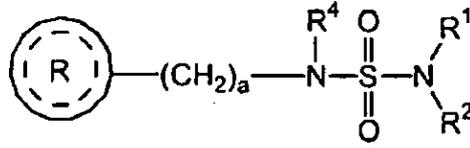
Por tanto, los datos muestran que el compuesto 8 era eficaz en la protección de neuronas de la muerte y/o daño por tensión oxidativa o lesión oxidativa, por ejemplo como resultado de los radicales de oxígeno/peróxido.

#### Ejemplo 14

- Una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto 8 preparados como en el ejemplo 7 se formulan con lactosa suficiente finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



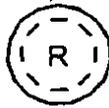
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en neuroprotección, en la que

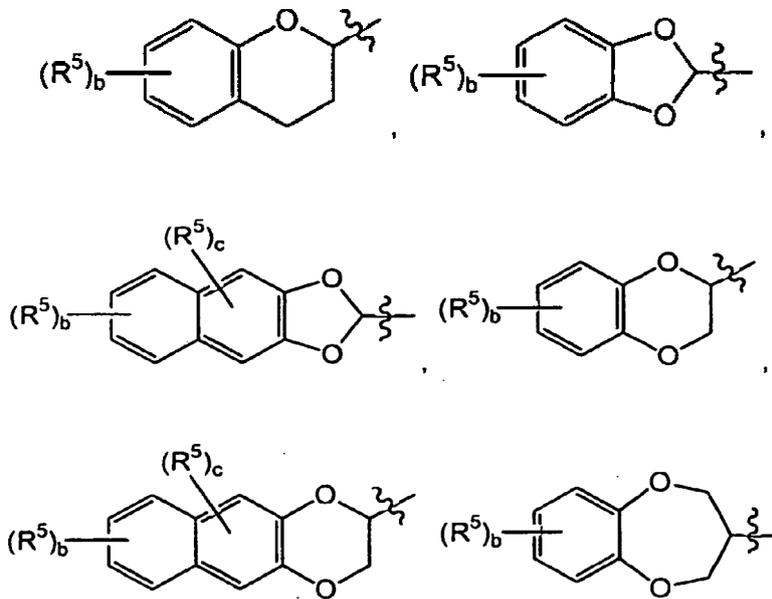
5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

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

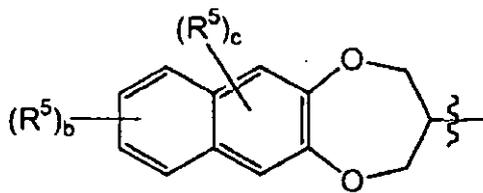
a es un número entero de 1 a 2;



10 se selecciona del grupo que consiste en



y



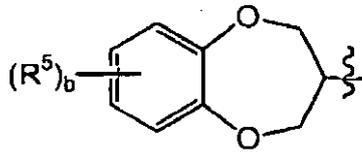
15

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



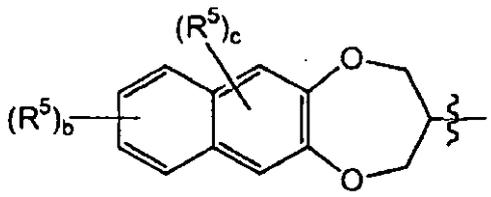
5

es



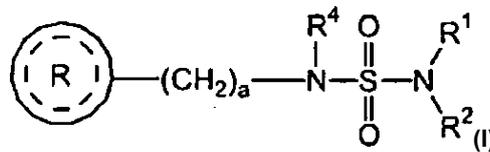
10

o



entonces a es 1.

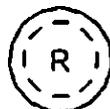
15 2. Un compuesto de fórmula (I)



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de trastorno neurodegenerativo agudo,  
 en la que

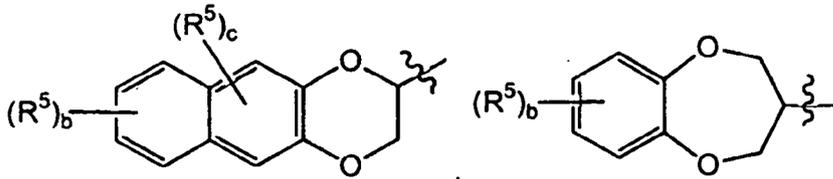
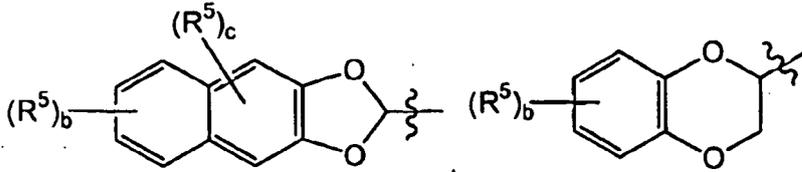
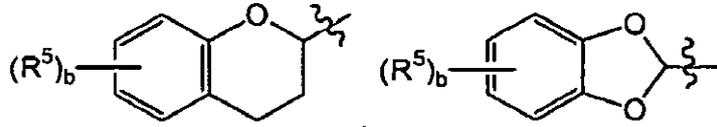
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

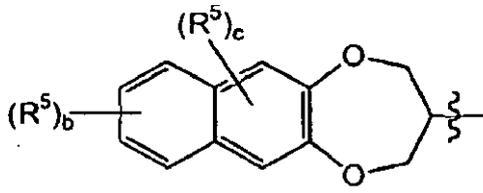


25

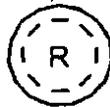
se selecciona del grupo que consiste en



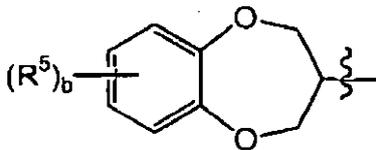
y



- 5 en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;  
 cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro;  
 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

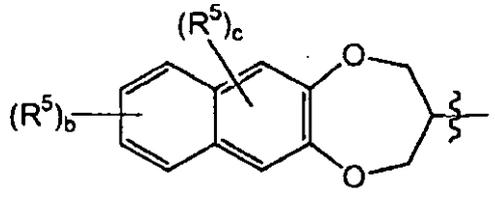


10 es



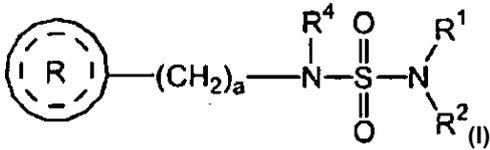
15

o



entonces a es 1.

5 3. Un compuesto de fórmula (I)

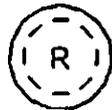


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo crónico, en la que

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

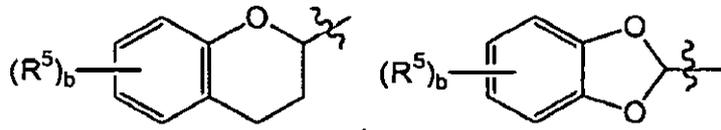
$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

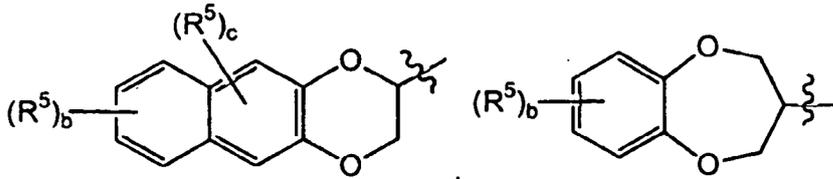
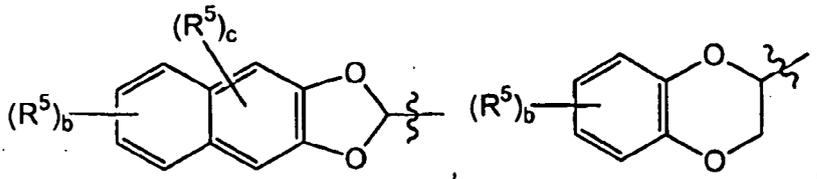
a es un número entero de 1 a 2;



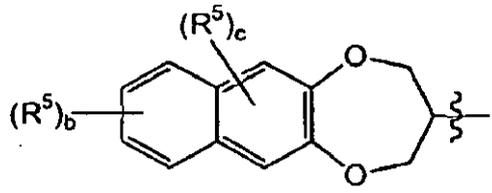
15

se selecciona del grupo que consiste en





y



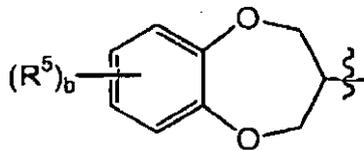
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

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



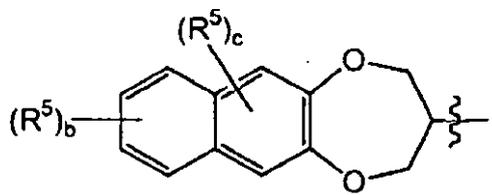
es

10



15

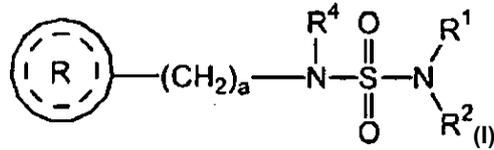
o



entonces a es 1.

4. Un compuesto de fórmula (I)

5



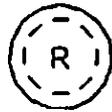
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la prevención de la muerte o el daño neuronal tras traumatismo o lesión cerebral, craneal o de médula espinal,

10 en la que

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

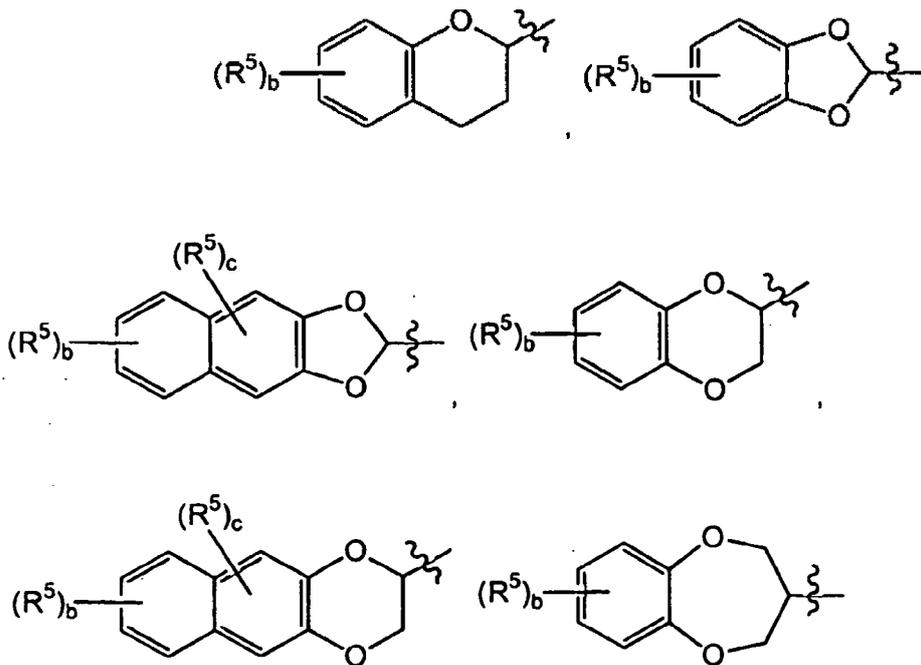
R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;

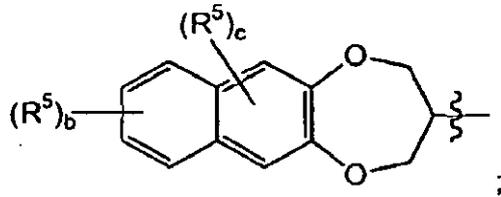


15

se selecciona del grupo que consiste en



y

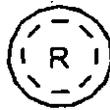


en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

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

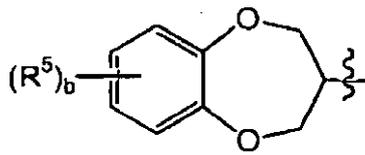
en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono,

5 con la condición de que cuando

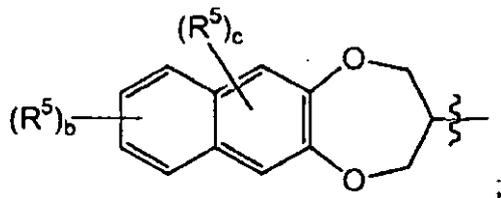


es

10



o



15

entonces a es 1

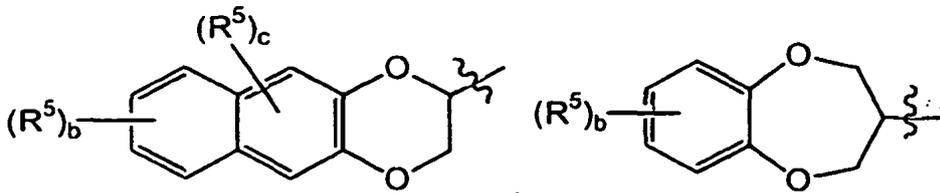
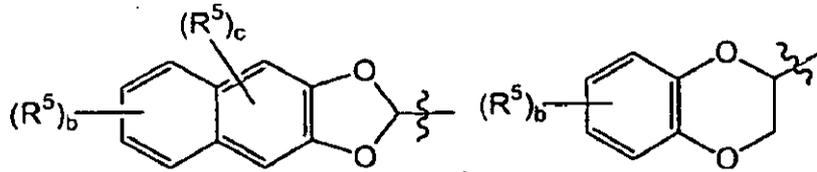
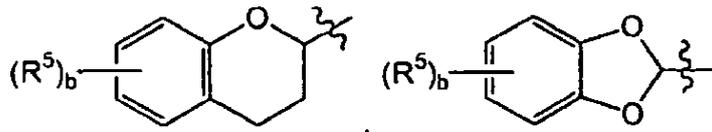
5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^1$  y  $R^2$  están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

20  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

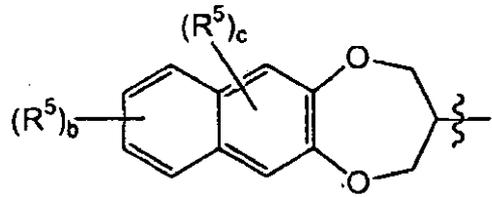
a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona del grupo que consiste en



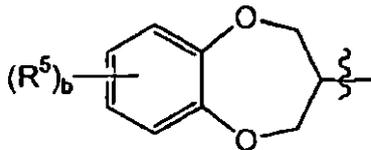
y



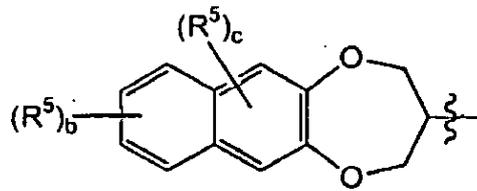
- 5 en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es un número entero de 0 a 1; cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono,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



10 es



o



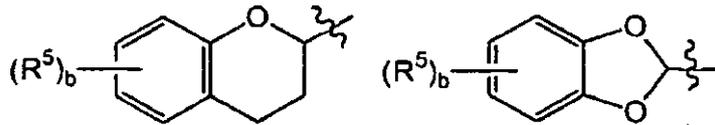
entonces a es 1.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la Reivindicación 5, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

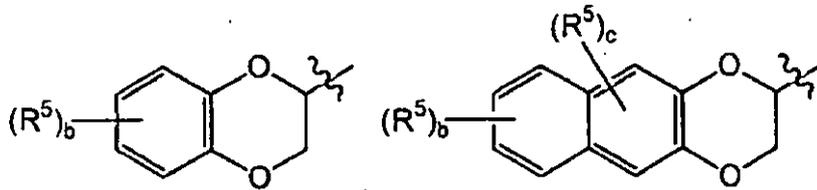
- 5 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior,  
a es un número entero desde 1 hasta 2;



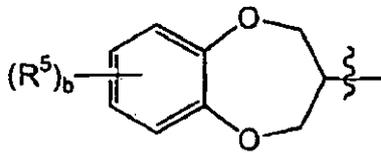
se selecciona del grupo que consiste en



10



y

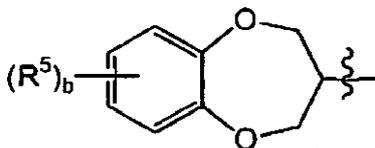


en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es 0;

- 15 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en los que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1 -4 átomos de carbono, con la condición de que cuando



es



entonces a es 1.

- 5 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la Reivindicación 6, en el que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

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

a es un número entero de 1 a 2;



- 10 está seleccionado del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-dihidro-H-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 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),
- 15 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 los que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono,

con la condición de que cuando



es 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), entonces a es 1.

- 20 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la reivindicación 7, 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;



- 25 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).

- 30 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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 sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de la

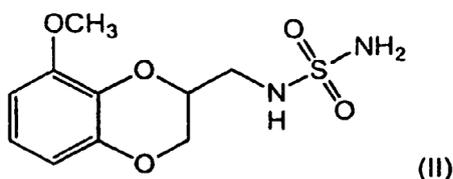
misma para su uso en neuroprotección.

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

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

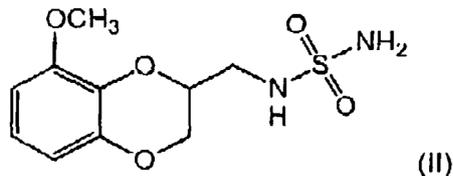
10 13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para uso en la prevención de muerte o daño neuronal tras lesión o traumatismo cerebral, craneal o de la médula espinal.

14. Un compuesto de fórmula (II)



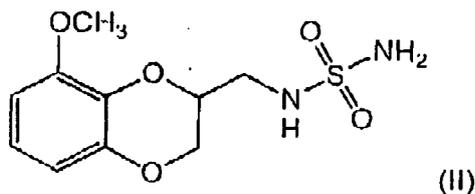
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en neuroprotección.

15. Un compuesto de fórmula (II)



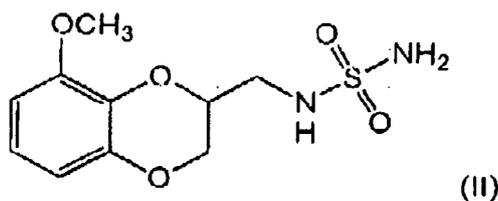
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo agudo.

20 16. Un compuesto de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo crónico.

17. Un compuesto de fórmula (II)



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención de muerte o daño neuronal tras lesión o traumatismo cerebral, craneal o de la médula espinal.