

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 132**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007 E 07757059 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2150249**

54 Título: **Uso de derivados de sulfamidas heterociclicos benzo-condensados para el tratamiento de la migraña**

30 Prioridad:

15.02.2006 US 773764 P

12.02.2007 US 674021

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.07.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

SMITH-SWINTOSKY, VIRGINIA L.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 414 132 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 para el tratamiento de la migraña.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida al uso de derivados de derivados de sulfamida heterocíclicos benzo-condensados para el tratamiento y/o prevención de la migraña.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La migraña es una condición clínica crónica, episódica y debilitante que es diagnosticada por la presencia de dolores de cabeza unilaterales pulsantes moderados a severos que duran entre 4 y 72 horas. Adicionalmente, el dolor de cabeza está asociado a veces con alteraciones sensoriales (fotofobia y fonofobia) y/o gastrointestinales (náuseas, vómitos) temporales. Los dolores de cabeza de la migraña pueden presentarse sin y con aura.

20 La migraña sin aura se define por al menos cinco ataques que cumplen los siguientes criterios: (a) los ataques de dolores de cabeza duran 4-72 horas con el dolor de cabeza teniendo al menos dos de las características siguientes: localización unilateral, calidad pulsátil, intensidad moderada o severa con 7,5 horas de una influencia directa en las actividades de la vida diaria, y agravamiento por subir escaleras o rutinas similares; (b) durante el dolor de cabeza tiene lugar al menos uno de los siguientes: náuseas y/o vómitos, fotofobia o fonofobia (criterios de clasificación y diagnóstico para trastornos de dolores de cabeza, neuralgias craneales y dolor facial. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 1988;8 Suppl 7:1-96).

25 La migraña con aura se define por al menos dos ataques acompañados por al menos 2 de las 4 características siguientes: (a) uno o más síntomas de aura completamente reversible; (b) al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente durante más de cuatro minutos o dos o más síntomas que tienen lugar en sucesión; (c) ningún síntoma de aura que dure más de 60 minutos; (d) el dolor de cabeza empieza antes de, simultáneamente con o después del aura, con un intervalo libre entre aura y dolor de cabeza de menos de alrededor de 60 minutos (criterios de clasificación y diagnóstico para trastornos de dolores de cabeza, neuralgias craneales y dolor facial. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 1988;8 Suppl 7:1-96).

35 Los perfiles clínicos de pacientes con dolores de cabeza por migraña se representan por migraña sin aura (alrededor del 70% de los que sufren migraña) y migraña con aura (alrededor del 30%). La migraña sin aura también se conoce como migraña común y típicamente tiene una duración media de alrededor de 18 a 24 horas. El dolor es habitualmente unilateral, pero puede alternar lados o ser bilateral durante una ataque. La migraña con aura puede estar asociada con alteraciones visuales y el aura habitualmente se desarrolla gradualmente durante 5-20 minutos y habitualmente dura menos de 60 minutos. La migraña con aura puede estar asociada secuencialmente con ataques sin aura. La forma más común de migraña con aura es la migraña con aura típica también conocida como migraña clásica. El dolor de cabeza comienza dentro de los 60 minutos del fin del aura. Existen otros tipos menos comunes de dolores de cabeza por migraña e incluyen, pero no están limitados a, migraña con aura prolongada que está asociada con síntomas de aura que duran más de 60 minutos; aura de migraña sin dolor de cabeza; migraña con aura de inicio agudo; migraña basilar que puede estar asociada con vértigo, trastornos de la marcha y/o pérdida de conciencia; migraña oftalmopléjica asociada con parálisis ocular, diplopia y ptosis; migraña retinal; y migraña hemipléjica familiar asociada con hemiparesia o hemiplegia (Migraine. Cognos. Decision Resources, 2000).

50 Las intervenciones farmacológicas para la administración terapéutica de la migraña se pueden categorizar en dos estrategias generales: aproximaciones y tratamientos preventivos para aliviar el dolor y la sintomatología asociada o terapia abortiva.

55 El objetivo de la terapia preventiva (profiláctica) es reducir la frecuencia de los ataques de migraña, reducir la severidad y/o acortar la duración de los ataques. Los tratamientos profilácticos para la migraña incluyen anticonvulsivos, antidepresivos, beta bloqueadores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos bloqueadores del canal de calcio, (NSAIDs), y antagonistas de los receptores de serotonina. Muchos de estos agentes se usan fuera de indicación en la profilaxis de la migraña. (Migraine. Cognos. Decision Resources, 2000).

En base a estudios clínicos, agentes específicos dentro de las clases de antidepresivos y beta-bloqueadores han demostrado tener la eficacia más alta y el mejor perfil de efectos secundarios adversos.

60 Los anticonvulsivos usados en la profilaxis de la migraña incluyen, pero no están limitados a, topiramato (Ortho-McNeil's TOPAM™), ácido valproico (DEPAKENE™ de Abbott), divalproex sódico (DEPAKOTE™ de Abbott), y gabapentina (NEURONTIN™ de Warner-Lambert).

65 Los antidepresivos usados en la profilaxis de la migraña incluyen, pero no están limitados a, antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, (ETRAFON™ de Schering, ICN's LIMBITROL™, TRYPTANOL™ de Banyu, SAROTEN™ de Bayer, LAROXYL™ de Roche, ELAVIR™ de Astra Zeneca, y genéricos), nortriptilina (PAMELOR™ de Novartis, y

- 5 genéricos), clomipramina (ANAFRANIL™ de Novartis, y genéricos), imipramina (TOFRANIL™ de Novartis, y genéricos), doxepina (SINEQUAN™ de Pfizer, y genéricos); inhibidores de la mono-amina oxidasa como la fenelzina (NARDIL™ de Parke-Davis); inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva como la fluoxetina (PROZAC™ de Eli Lilly, SARAFEM™ y genéricos), fluvoxamina (LUVOX™ de Solvay), citalopram (CIPRAMIL™ de Lundbeck, and CELEXA™ de Forest); e inhibidores de la recaptación de la noradrenalina de la serotonina selectivos como la venlafaxina (EFFEXOR XR™ de Wyeth-Ayerst).
- 10 Los beta bloqueadores usados en la profilaxis de la migraña incluyen, pero no están limitados a, metoprolol (TOPROL-XR™ de Astra-Zeneca, LOPRESSOR™ de Novartis, y genéricos), atenolol (Astra Zeneca's TENORMIN™, TEMORETIC™ de Astra Zeneca, y genéricos), propanolol (INDERAL™ de Wyeth-Ayerst, y genéricos), timolol (BLOCADREN de Merck, Sharp and Dohme, TIMOLOL™ de Falcon, y genéricos), y nadolol (CORGARD™/SOLOFOL™ de Bristol-Myers Squibb Monarch, NADIC™ de Dainippon, y genéricos).
- 15 Los bloqueadores del canal de calcio usados en la profilaxis de la migraña incluyen, pero no están limitados a, verapamil (ISOPTIN™ de Knoll, Verelan Schwarz, Covera y CALAN™ de Searle, y genéricos), lomerizina (TERRANAS™ de Nippon Organon's), flunarizina (SIBELIUM™, de Janssen Pharmaceutica), diltiazem (Biovail CARDIZEM™, y genéricos), nimodipina (Bayer, NIMOTOP™, y ESTEVE™), zucapsaicina (Civamide™, de Winston Laboratories), y dotarizine™ (de Mylan/Ferrer).
- 20 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos usados en la profilaxis de la migraña incluyen, pero no están limitados a, naproxeno (Naprosyn de Roche Laboratories y genéricos) y ketoprofeno (ORUDIS™ y ORUVAIL™ de Wyeth-Ayerst y genéricos).
- 25 Los antagonistas del receptor de serotonina usados en la profilaxis de la migraña incluyen, pero no están limitados a, Pizotifen (SANOMIGRAN™/PIZOTYLIN™ de Novartis), metisergida (SANSERT™ / DESERIL™ de Novartis, y genéricos), y cyproheptadina (PERIACTIN™ de Merck).
- 30 Los tratamientos abortivos en la gestión de dolor de la cabeza por migraña (el alivio del dolor y/o sintomatología asociada de los ataques de migraña) incluyen analgésicos y combinaciones, antieméticos, derivados del ergot, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y triptanos. También se han estudiado antagonistas de los neuropéptidos (Migraine. Cognos. decision Resources, 2000).
- 35 Los analgésicos y combinaciones (incluyendo combinaciones con otros fármacos como antieméticos) para el tratamiento abortivo de la migraña incluyen, pero no están limitados a, aspirina, acetaminofeno, paracetamol, meperidina, codeína, hidrocodona, FIORICET™ de Novartis o ESGIC™ de Forests o genéricos (combinación de acetaminofeno y butalbital y cafeína), FIORINAL™ o genéricos (combinación de aspirina, butalbital y cafeína, Novartis), MIGPRIV™ o genéricos (combinación de aspirina y metoclopramida; Sanofi-Synthelabo), MIDRIN™, MIDRID™ o genéricos (combinación de acetaminofeno y dicloralfenazona; Carmick), PARAMAX™ de Sanofi-Synthelabo o MIGRAENERTON™ de Dolorgiet o genéricos (combinación de paracetamol y metoclopramida),
- 40 VICODIN™ de Abbott o genéricos (combinación de acetaminofeno e hidrocodona), STADOL NS™ (espray nasal de butorfanol; Bristol-Myers Squibb), LONARID™ de Boehringer Ingelheim o MIGRALEVE™ de Pfizer o genéricos (combinación de paracetamol y codeína).
- 45 Los antieméticos para el tratamiento abortivo de la migraña incluyen pero no están limitados a, metoclopramida (MAXOLON™ de SmithKline Beecham, REGLAN™ de Robin, y genéricos), domperidona (MOTILIUM™ de Janssen Pharmaceutica, y genéricos), proclorperazina (COMPAZINE™ de SmithKline Beecham, y genéricos), y prometazina (PHENERGAN™/MEPERGAN™ de Wyeth-Ayerst, y genéricos).
- 50 Los derivados del ergot para el tratamiento abortivo de la migraña incluyen, pero no están limitados a, dihidroergotamina (Novartis DHE-45, espray nasal MIGRANAL™), ergotamina (ERGOMAR de Lotus Biochemical, y genéricos), y combinaciones de ergotamina con cafeína (CAFERGOT™ de Novartis, WIGRAINE™ de Organon, y genéricos).
- 55 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento abortivo de la migraña incluyen, pero no están limitados a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco (VOLTAREN™ de Novartis, y genéricos), naproxeno (NAPROSYN™ de Roche, y genéricos) y ketoprofeno (ORUDIS™ y ORUVAIL™ de Wyeth-Ayerst y genéricos).
- 60 Los triptanos para el tratamiento abortivo de la migraña incluyen, pero no están limitados a, sumatriptano (IMITREX™/IMIGRAN™, Glaxo Wlecome, naratriptano AMERGE™ de Glaxo Ellcome), rizatriptano (MAXAL™ de Merck), zolmitriptano (ZOMIG™, de Astra Zeneca), eletriptano (RELPAZ™, de Pfizer), frovatriptano (MIGUARD™ de Vernalis/Elan/Menarini), y almotriptano (AXERT™ de Pharmacia).
- 65 Los antagonistas de neuropéptidos que pueden ser útiles en la terapia profiláctica así como en la abortiva de la migraña incluyen, pero no están limitados a, los siguientes agentes: antagonistas de péptidos relacionados con genes de calcitonina (BIBN 4096 de Boehringer Ingelheim), y antagonistas de la sustancia P como el dapitant (ERISPANT™ de Aventis), lanepitant (LY-303870 de Lilly) y FK-888 de Fujisawa.

5 Los fármacos para el tratamiento profiláctico de la migraña deben ser tomados diariamente y muchos están asociados con efectos adversos no deseados. Por ejemplo, el uso de metisergida conlleva el peligro de fibrosis retroperitoneal. Para los fármacos antiinflamatorios no esteroideos la necesidad de dosificaciones altas para su efectividad es un inconveniente. Los antidepresivos tricíclicos están asociados con múltiples efectos secundarios incluyendo la sedación, ganancia de peso y efectos anticolinérgicos incluyendo sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, discapacidad cognitiva, y retención urinaria. Los inhibidores de la monoamina oxidasa están a menudo asociados con efectos secundarios que incluyen hipotensión ortostática, crisis hipertensiva, ganancia de peso corporal, insomnio y disfunción sexual. Los efectos secundarios de los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos incluyen náuseas, diarrea, estreñimiento, discapacidad del sueño, disfunción sexual, y ansiedad y el riesgo del síndrome de serotonina. La venlafaxina puede estar asociada con efectos cardiovasculares no deseados, sedación, efectos anticolinérgicos, alteraciones gastrointestinales, y disfunción sexual. Los efectos secundarios del ácido valproico incluyen modorra, náuseas, fatiga, temblores, y ganancia de peso. En muchos casos son los efectos secundarios la causa del incumplimiento y la auto-interrupción. Además se ha estimado que la probabilidad de éxito en cualquiera de los fármacos anti-migraña profilácticos disponibles es de alrededor del 60-70% (Harrison's Principles of Internal Medicine, eds. Isselbacher y otras., McGraw-Hill, Inc., Nueva York, 1994, p/69).

20 La WO 2006/007435 y la WO 2006/007436 divulgan derivados del sulfamato y la sulfamida para el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados.

Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento y prevención efectivos de la migraña.

25 Mazzotta, G.; Floridi, F.; Alberti, A; Sarchielli, P. J Headache Pain, 2004, 5, S67-S70 divulga una revisión de los datos en la bibliografía referente al uso de fármacos antiepilépticos en la profilaxis de la migraña.

Lupo, L.; Luigi-Alberto, P. J Headache Pain, 2001, 2, 13-19 divulga una recisión de fármacos anti-epilépticos en el tratamiento preventivo del dolor de cabeza por migraña.

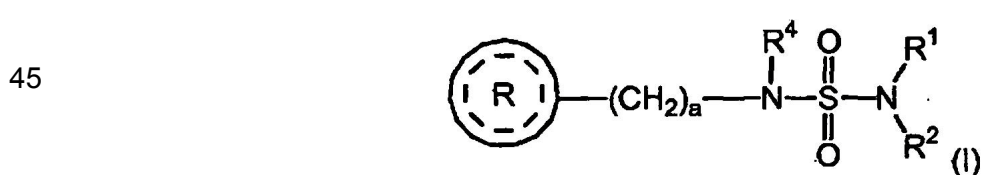
30 Wheeler, S. D. Current Treatment Options in Neurology, 2002, 4, 383-394 divulga una revisión de la terapia de fármacos antiepilépticos en el dolor de cabeza por migraña.

Löscher, W.; Rogawski, M.A. Nature Reviews: Neuroscience 2004, 5, 553-564 divulga una revisión de la neurobiología de los fármacos antiepilépticos.

35 Löscher, W.; Rogawski, M.A. Nature Medicine 2004, 10 (7), 685-692 divulga una revisión de la neurobiología de los fármacos antiepilépticos para el tratamiento de condiciones no epilépticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

40 La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para el tratamiento de la migraña



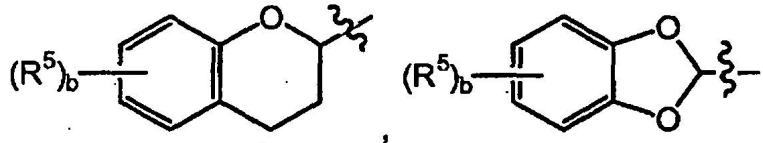
50 en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
a es un número entero de 1 a 2;

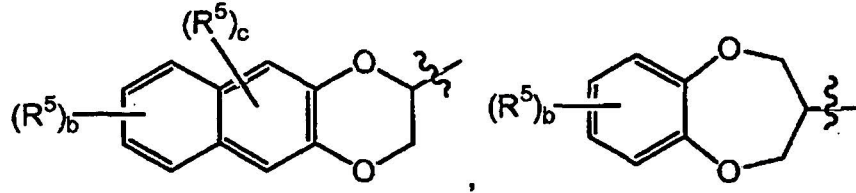


60 se selecciona del grupo que consiste en

5

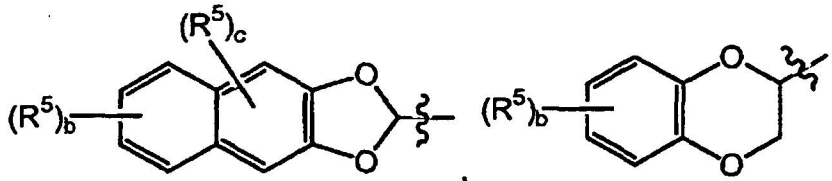


10



15

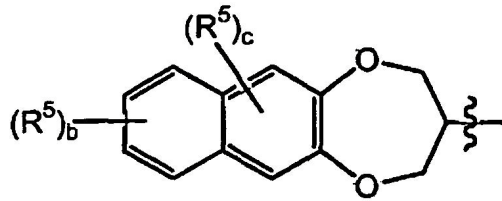
20



25

y

30

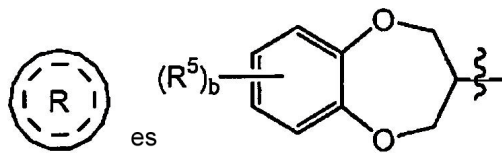


35

40

en donde b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2:
cada R⁵ es seleccionado independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo y nitro inferior;
a condición de que cuando

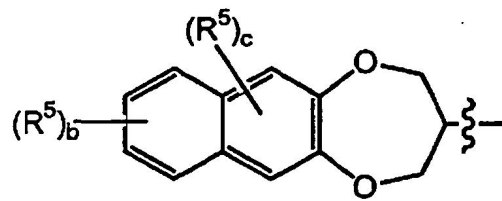
45



50

o

55

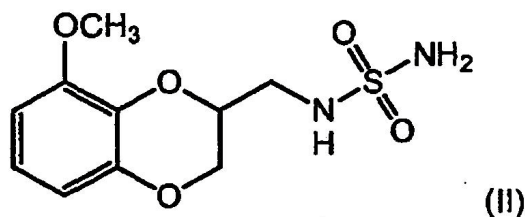


60

entonces a es 1

65

La presente invención además está dirigida a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para el tratamiento de la migraña.



Ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para el uso en un método de tratar migrañas.

15 En la presente se divulga un método para tratar náuseas, vómitos, fotofobia y/o fonofobia, preferiblemente náuseas, fotofobia y/o fonofobia, asociados con dolores de cabeza por migraña comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II).

20 En la presente se divulga un método para el tratamiento y/o prevención de la migraña que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II); y un agente anti-migraña, en donde el agente anti-migraña es un agente profiláctico. En otra realización de la presente invención hay un método para el tratamiento y/o prevención de la migraña que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva e un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II); y un agente anti-migraña, en donde el agente anti-migraña es un agente abortivo.

25 En una realización de la presente invención, el agente anti-migraña es un triptano. preferiblemente, el triptano es seleccionado del grupo consistente de sumatriptano (IMITREX™/IMIGRAN™, Glaxo Wellcome), naratriptano (AMERGE™ de Glaxo Wellcome), rizatriptano (MAXALT™ de Merck), zolmitriptano (ZOMIG™ de Astra Zeneca), eletriptano (RELPAZ™ de Pfizer), frovatriptano (MIGUARD™ de Vernalis/Elan/Menarini), y almotriptano (AXERT™ de Pharmacia).

30 En la presente se divulga un método para el tratamiento y/o prevención de la migraña que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II); y un compuesto seleccionado del grupo consistente de analgésicos, antieméticos, derivados de ergotomina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, triptanos, antagonistas de neuropéptidos, anticonvulsivos, antidepresivos, beta bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, y antagonistas de los receptores de serotonina.

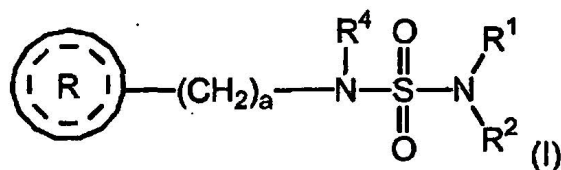
35 En la presente se divulga un método para el tratamiento de la migraña que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y un compuesto seleccionado del grupo consistente de analgésicos, antieméticos, derivados de ergotomina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, triptanos, antagonistas de neuropéptidos.

40 En la presente se divulga un método para la prevención de la migraña que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y un compuesto seleccionado del grupo consistente de anticonvulsivos, antidepresivos, beta bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y antagonistas de los receptores de serotonina.

45 En la presente se divulga un método para el tratamiento y/o prevención de la migraña que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y un compuesto seleccionado del grupo consistente de antidepresivos, beta bloqueadores y triptanos.

50 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de migrañas



en donde



5

10

a, R¹, R², y R⁴ son como se define en la presente. En la presente se divulgan métodos de reducir al severidad y/o duración de los dolores de cabeza o episodios de migraña. Además en la presente se divulgan métodos de prevenir la reaparición de un dolor de cabeza o episodio de migraña.

15

Además se divulgan métodos para el tratamiento y/o prevención de migraña que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de la misma co-terapia que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más, preferiblemente uno, agentes anti-migraña.

20

Como se usa en la presente, el término "**migraña**" significará una condición clínica crónica, episódica y debilitante que es diagnosticada por la presencia de dolores de cabeza unilaterales pulsantes severos que duran entre 4 y 72 horas, que incluye migraña sin aura y migraña sin aura.

25

Como se usa en la presente, "**migraña sin aura**" significará al menos cinco ataques que cumplen los criterios siguientes: (a) los ataques de dolores de cabeza duran 4-72 horas con el dolor de cabeza teniendo al menos dos de las características siguientes: localización unilateral, calidad pulsátil, intensidad moderada o severa con influencia directa en las actividades de la vida diaria, y agravamiento por subir escaleras o rutinas similares; (b) durante el dolor de cabeza tiene lugar al menos uno de los siguientes: náuseas y/o vómitos, fotofobia o fonofobia.

30

Como se usa en la presente, "**migraña con aura**" significará al menos dos ataques acompañados por al menos 3 de las 4 características siguientes: (a) uno o más síntomas de aura completamente reversibles; (b) al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente durante más de cuatro minutos o dos o más síntomas que tienen lugar en sucesión; (c) ningún síntoma de aura que dure más de 60 minutos; (d) un dolor de cabeza empieza antes de, simultáneamente con o después del aura, con un intervalo libre entre aura y dolor de cabeza de menos de alrededor de 60 minutos.

35

Como se usa en la presente, el término "**prevención**" incluirá la prevención de ataques de migraña (dolores de cabeza), una disminución en la frecuencia de los ataques de migraña (dolores de cabeza), una disminución en la severidad de los ataques de migraña (dolores de cabeza) y/o una disminución en la duración de los ataques de migraña (dolores de cabeza).

40

Como se usa en la presente, el término "**agente profiláctico**" significará cualquier agente farmacéutico que se pueda usar para la prevención o profilaxis de la migraña. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a agentes farmacéuticos en las clases de anticonvulsivos, antidepresivos, beta bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y antagonistas de los receptores de serotonina.

45

Como se usa en la presente, el término "**agente abortivo**" significará cualquier agente farmacéutico que puede ser usado para el tratamiento de la migraña. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a agentes farmacéuticos en las clases de analgésicos y combinaciones, antieméticos, derivados del ergot, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), triptanos y antagonistas de neuropéptidos.

50

Como se usa en la presente, el término "**agente anti-migraña**" incluirá cualquier agente farmacológico que se pueda usar para tratar o prevenir ataques de migraña (es decir, cualquier agente farmacológico que pueda ser usado para el tratamiento o profilaxis de la migraña). Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, agentes farmacológicos en las clases de anticonvulsivos, antidepresivos, beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los receptores de la serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina de la serotonina, analgésicos, antieméticos, derivados del ergot, triptanos, antagonistas de neuropéptidos y riboflavina (vitamina B2).

55

Como se usa en la presente los anticonvulsivos incluyen, pero no están limitados a, ácido valproico (dosificación oral diaria habitual de 10 a 60 mg) (DEPAKENETM de Abbott), divalproex sódico (dosificación oral diaria habitual de 10 a 60 mg) (DEPAKOTETM de Abbott), y gabapentina (dosificación oral diaria habitual de 300 a 1800 mg para adultos, con niveles de dosificación más bajos para niños) (NEURONTINTM de Warner-Lambert).

60

Como se usa en la presente los antidepresivos, incluyen pero no están limitados a, antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 150-300 mg) (ETRAFONTM de Schering, LIMBITROLTM de ICN, TRYPTANOLTM de Banyu, SAROTENTM de Bayer, LAROXYL de Roche, ELAVILTM de Astra Zeneca, y genéricos), nortriptilina intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 50-150 mg) PAMELORTM de Novartis, y genéricos), clomipramina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 100-250mg) (ANAFRANILTM de Novartis, y genéricos), doxepina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 150-300

65

- 5 mg) (SINEQUANTM de Pfizer, y genéricos); inhibidores de la monoamino oxidasa como la fenelzina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 45-90 mg) (NARDILTM de Parke-Davis); inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos como la fluoxetina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 20-60 mg) (PROZACTM de Eli Lilly, SARAFEMTM y genéricos), fluvoxamina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 100-300 mg) (LUVOXTM de Solvay), citalopram (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 20-40 mg) CIPRAMILTM de Lundbeck, y CELEXATM de Forest); e inhibidores de la recaptación de la noradrenalina de la serotonina selectivos como la venlafaxina (intervalo de dosis terapéutica oral diaria habitual de 125-375 mg) (EFFEXORTM de Wyeth-Ayerst).
- 10 Los beta-bloqueadores incluyen, pero no están limitados a, metoprolol (dosis terapéutica oral diaria habitual de alrededor de 200 mg) (TOPOL-XLTM de Astra-Zeneca, LOPRESSORTM de Novartis, y genéricos), atenolol (dosis terapéutica oral diaria habitual de alrededor de 100 mg) (TENORMINTM de Astra Zeneca y TEMORETICTM, y genéricos), propranolol (dosis terapéutica oral diaria habitual de alrededor de 160 mg) (INDERALTM de Wyeth-Ayerst, y genéricos), timolol (dosis terapéutica oral diaria habitual de alrededor de 20 mg) (BLOCADRENTM de Merck, Sharp and Dohme, TIMOLOLTM de Falcon, y genéricos), y nadolol (dosis terapéutica oral diaria habitual de alrededor de 160 mg) (COSGARDTM/SOLGOLTM de Bristol-Myers Squibb-Monarch, NADICTM de Dainippon, y genéricos).
- 15 Los bloqueadores del canal de calcio incluyen, pero no están limitados a, verapamil (dosificación oral diaria habitual de 120 a 480 mg) (ISOPTINTM de Knoll, Verelan de Schwarz, Covera y CALANTM de Searle, y genéricos), lomerizina (TERRANASTM de Nippon Organon), flunarizina (SIBELIUM de Janssen Pharmaceutica), diltiazem (dosificación oral diaria habitual de 120 a 360 mg) (CARDIZEMTM de Biovail, y genéricos), nimodipina (dosificación oral diaria habitual de 60 a 240 mg) (Bayer, NIMOTOPTM y ESTEVETM) zucapsaicina (Civamide de Winston Laboratories), y dotarizina (de Mylan/Ferrer).
- 25 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen, pero no están limitados a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco (dosificación oral diaria habitual de 50 a 200 mg) VOLTARENTM de novartis, y genéricos), naproxeno (dosificación oral diaria habitual de 500 a 1000 mg) (NAPROSYNTM de Roche, y genéricos) y ketoprofeno (dosificación oral diaria habitual de 150 a 300 mg) (ORUDISTM y ORUVAILTM de Wyeth-Ayerst, y genéricos).
- 30 Como se usan en la presente, los antagonistas de los receptores de serotonina incluyen, pero no están limitados a, pizotifeno (SANOMIGRANTM/PIZOTYLINTM de Novartis), metisergida (SANSERTTM/DESERILTM de Novartis, y genéricos), y ciproheptadina (dosificación oral diaria habitual de 4 a 20 mg) (PERIACTINTM de Merck).
- 35 Los analgésicos y combinaciones (incluyendo combinaciones con otros fármacos como los antieméticos) incluyen, pero no están limitados a aspirina, acetaminofeno, paracetamol, meperidina, codeína, hidrocodona, FIORICETTM de Novartis o ESGICTM de Forest, o genéricos (combinación de acetaminofeno y butalbital y cafeína), FIORINALTM o genéricos (combinación de aspirina, butalbital y cafeína, Novartis), MIGPRIVTM o genéricos (combinación de aspirina y metoclopramida; Sanofi-Synthelabo), MIDRINTM/MIDRIDTM o genéricos (combinación de acetaminofeno y dicloralfenazona; Camick), PARAMAXTM de Sanofi-Synthelabo o MIGRAENERTONTM de Dolorgiet o genéricos (combinación de paracetamol y metoclopramida), VICODINTM de Abbott o genéricos (combinación de acetaminofeno e hidrocodona), STADOL NSTM (espray nasal de butorfanol; Bristol-Myers Squibb), LONARIDTM de Boehringer Ingelheim o MIGRALEVETM de Pfizer o genéricos (combinación de paracetamol y codeína).
- 40 Como se usan en la presente, los antieméticos incluyen, pero no están limitados a, metoclopramida (dosificación oral habitual de 10 a 15 mg cuatro veces al día) MAXOLONTM de SmithKline Beecham, REGLANTM de Robin, y genéricos), domperidona (MOTILIUMTM de Janssen Pharmaceutica, y genéricos), proclorperazina (dosificación oral habitual de 5 a 20 mg cuatro veces al día) COMPAZINETM de SimthKline Beecham, y genéricos), y prometazina (dosificación oral habitual de 12,5 a 50 mg)(PHENERGANTM/MEPERGANTM de Wyeth-Ayerst y genéricos).
- 45 Los derivados del ergot incluyen, pero no están limitados a, dihidroergotamina (Novartis DHE-45, espray nasal MIGRANALTM), ergotamina (ERGOMARTM de Lotus Biochemical, y genéricos), y combinaciones de ergotamina con cafeína (CAFERGOT de Novartis, WIGRAINETM de Organon, y genéricos).
- 50 Los triptanos incluyen, pero no están limitados a, sumatriptano (dosis oral terapéutica habitual de alrededor de 50 mg) (IMITREXTM/IMIGRANTM, Glaxo Wlecome), naratriptano (dosis oral terapéutica habitual de alrededor de 2,5 mg) AMERGETM de Glaxo Ellcome), rizatriptano (dosis oral terapéutica habitual de alrededor de 5-10mg) (MAXALTM de Merck), zolmitriptano (dosis oral terapéutica habitual de alrededor de 2,5 mg) (ZOMIGTM, de Astra Zeneca), y triptanos más nuevos incluyendo pero no limitado a eletriptano (RELPATM, de Pfizer), frovatriptano (MIGUARDTM de Vernalis/Elan/Menarini), y almotriptano (AXERTTM de Pharmacia).
- 55 Como se usan en la presente, los antagonistas de neuropéptidos incluyen pero no están limitados a los siguientes agentes: antagonistas de péptidos relacionados con genes de calcitonina (BIBN 4096 de Boehringer Ingelheim), y antagonistas de la sustancia P como el dapitant (ERISPANTTM de Aventis), lanepitant (LY-303870 de Lilly) y FK-888 de Fujisawa.
- 60

Los niveles de dosificación terapéuticamente efectivos y regímenes de dosificación para anticonvulsivos, antidepresivos, beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los receptores de serotonina, analgésicos, antieméticos, derivados del ergot, triptanos, antagonistas de neuropéptidos, y otros agentes farmacéuticos divulgados en la presente, se pueden determinar fácilmente por alguien experto en la técnica. Por ejemplo, las cantidades y regímenes de dosificación terapéuticos para los agentes farmacéuticos aprobados para su venta están disponibles públicamente, por ejemplo como se enumera en las etiquetas de envasado, en directrices de dosificación estándar, en referencias de dosificación estándar como la Physician's Desk Reference) (Medical Economics Company o en línea en <http://www.pdrel.com>) y otras fuentes.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que es el objeto del tratamiento, observación o experimento.

El término "**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. En el que la presente invención se destina a co-terapia o terapia de combinación, que comprende administración uno o más compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más agentes anti-migraña, "cantidad terapéuticamente efectiva" significará que la combinación de agentes tomados conjuntamente facilita la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de co-terapia que comprende administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y al menos un agente anti-migraña sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) y la cantidad del agente anti-migraña que cuando se toman conjuntamente o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Adicionalmente, se reconocerá por alguien experto en la técnica que en el caso de co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y/o la cantidad del agente anti-migraña individualmente puede o no puede ser terapéuticamente efectiva.

Como se usa en la presente, el término "**co-terapia**" significará tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo por administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) con uno o más agentes anti-migraña, en donde el(los) compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el(los) agente(s) anti-migraña son administrados por cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente, separadamente o en una formulación farmacéutica única. Cuando el(los) compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el(los) agente(s) anti-migraña se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosificaciones administradas por día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. El(los) compuesto(s) de fórmula (I) o de fórmula (II) y el(los) agente(s) anti-migraña se administran en formas de dosificación separadas, el número de las dosificaciones administradas por día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. El(los) compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el/ agente(s) anti-migraña pueden administrarse por medio de la misma o de diferentes vías de administración. Ejemplos de procedimientos adecuados de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica y rectal. Los compuestos se pueden administrar también directamente al sistema nervioso incluyendo, pero no limitados a, vías de administración intracerebral, intraventricular; intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal por suministro por medio de agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. El(los) compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el(los) agente(s) anti-migraña se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternantes, al mismo tiempo o a tiempos diferentes durante el curso de la terapia, concurrentemente en dosis divididas o en dosis individuales.

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 $-CH^2-$ y $-CH_2-CH_2-$. En otra realización de la presente invención $-(CH_2)_a-$ es $-CH_2-$.

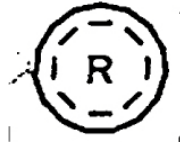
En una realización de lo presente R^4 está seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferentemente, R^4 es hidrógeno.

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 e 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.

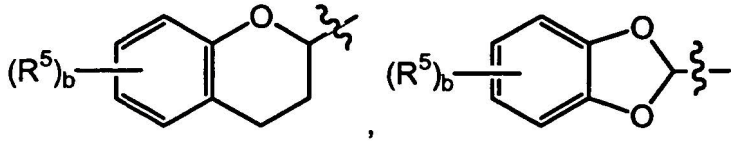
En una realización de la presente invención,

5



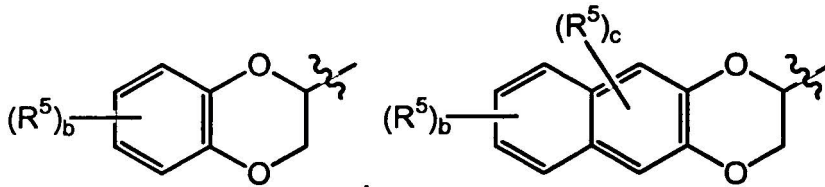
se selecciona del grupo que consiste en

10



15

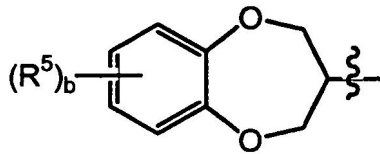
20



25

y

30



35

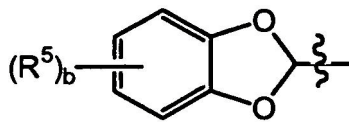
En otra realización de la presente invención,

40



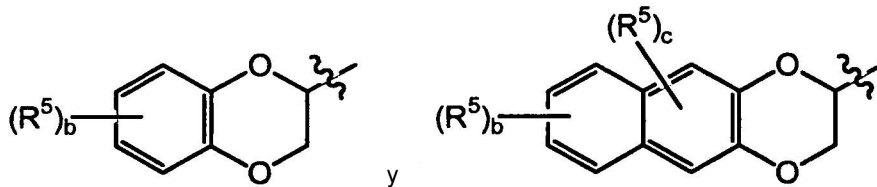
se selecciona del grupo que consiste en

45



50

55



y

60

En una realización de la presente invención,



se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-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), 15 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7 -dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-cetil-benzo[1,3]dioxolilo).

En otra realización de la presente invención,



se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-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



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, flúor, bromo y metilo.

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

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

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

Los compuestos representativos de la presente invención, son como se enumeran en la Tabla 1 más adelante. Los compuestos adicionales de la presente invención son como se enumeran en la Tabla 3. En las Tablas 1 y 2 más adelante, la columna encabezada "estereo" define la estereoconfiguración en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace más importante. Donde no se enumera designación, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoconfiguraciones. Donde una designación de "R" o "S" se enumera, la estereoconfiguración se basa en el material de partida enantioméricamente enriquecido.

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

5

10

15

20

25

30

35

40

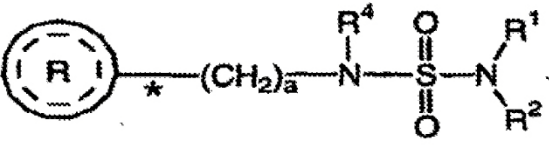
45

50

55

60

65




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

Tabla 2: Compuestos Adicionales de la Presente Invención

ID N.º:	Estereo	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	S	CH ₂	NH	H	H
26	S	CH ₂	NH	H	H
32	S	CH ₂	NH	H	H
34	S	CH ₂	NH	H	H
36	S	CH ₂	NH	H	H

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

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.

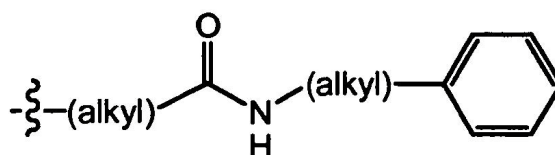
Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "**alcoxi**" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxilo, n-hexiloxi y similares.

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

Cuando un grupo particular está "**substituido**" (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.

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 escribe 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



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
 Et₃N o TEA = Trietilamina
 Et₂O = Dietiléter
 5 EA o EtOAc = Acetato de etilo
 EtOH = Etanol
 IPA = 2-propanol
 Hept = Heptano
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 10 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
 15 RP HPLC = Cromatografía Líquida de Alta Presión en Fase Reversa
 TA o ta = Temperatura ambiente
 TEA = Trietilamina
 TFA = Ácido Trifluoroacético
 THF = Tetrahidrofurano
 20 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 desea también que estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

30 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:

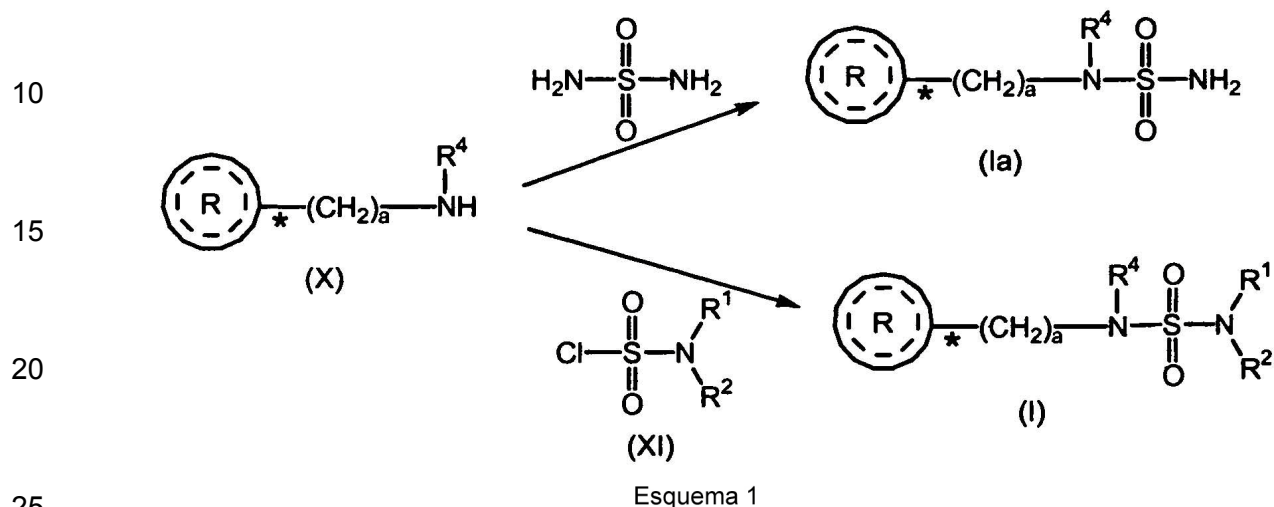
45 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, c1avulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, 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.

50 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 bencenosulfónico, 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-glutárico, 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
 65 las bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina,

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

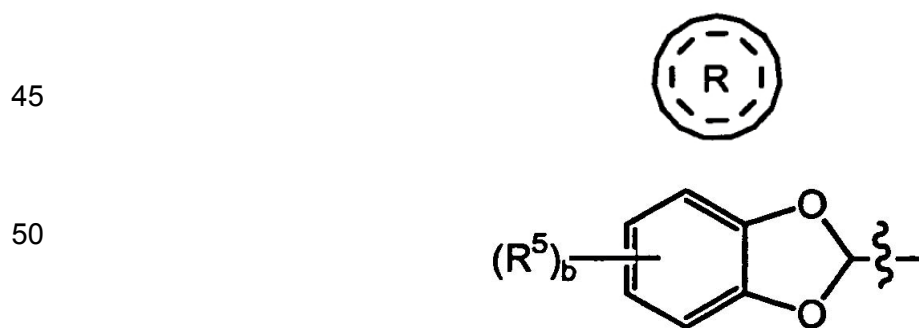
5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el proceso trazado en el Esquema 1.



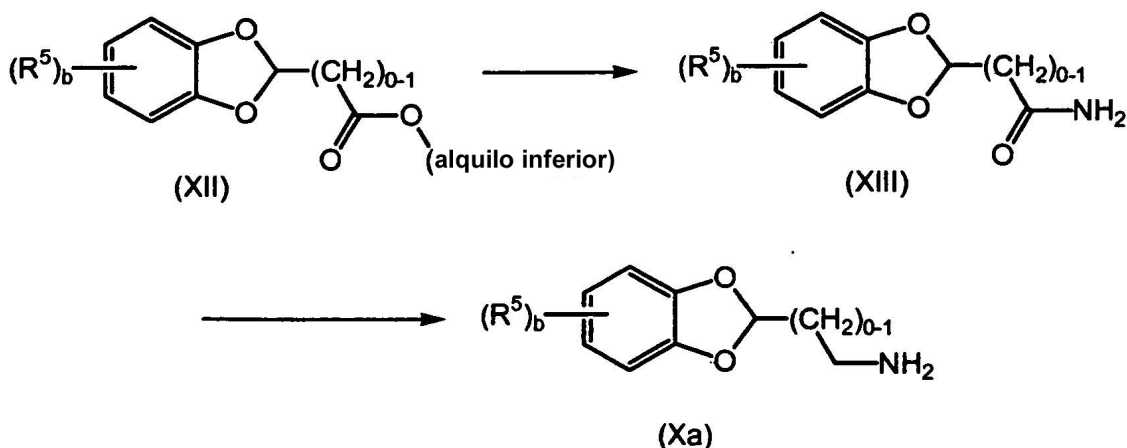
30 De acuerdo con ello un compuesto de fórmula (X) adecuadamente constituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferentemente en el que la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 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).

35 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, y similares, proporcionando el correspondiente compuesto de fórmula (I).

40 Los compuestos de fórmula (X) en la que



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



Esquema 2

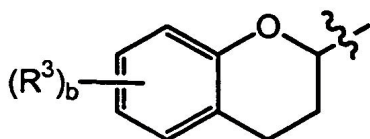
20 De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimiento conocido (por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anteriormente) se hace reaccionar con NH_4OH , un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

25 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).

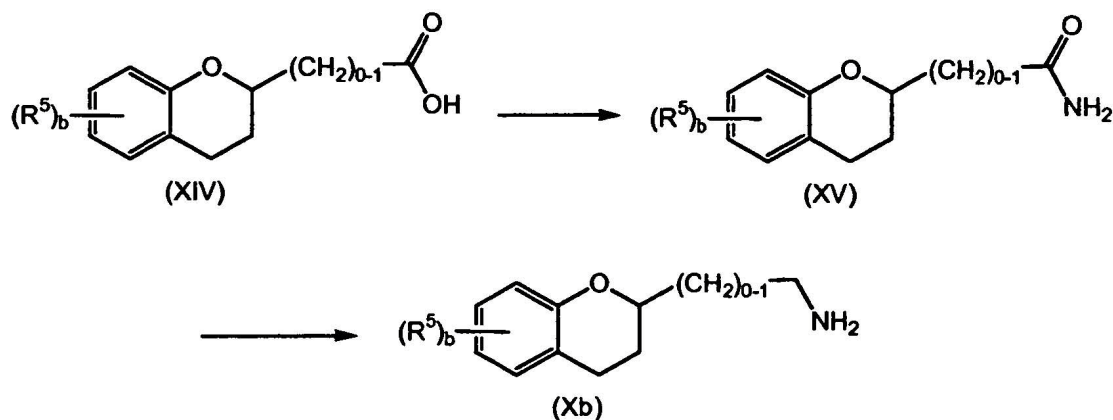
30 Los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de



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



Esquema 3

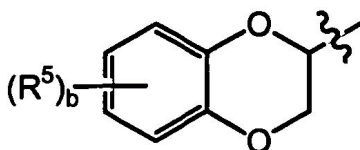
De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con NH_4OH , en la presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, y similares, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, y similares, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

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).

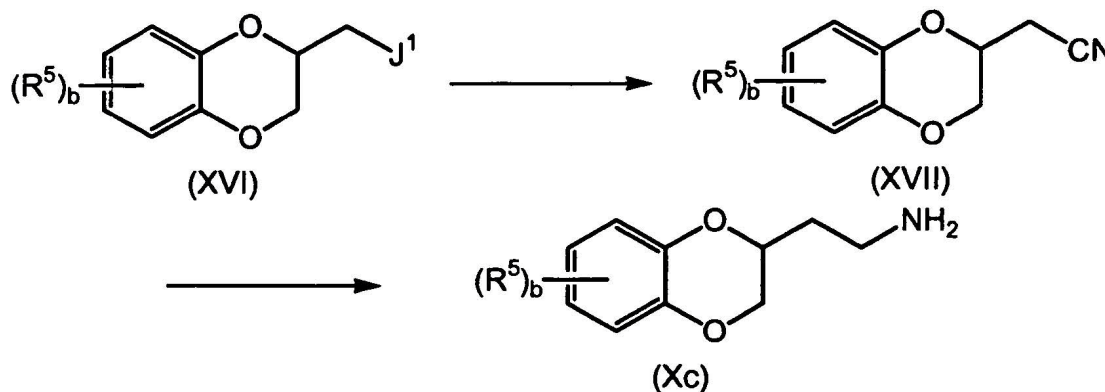
Los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de:



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



Esquema 5

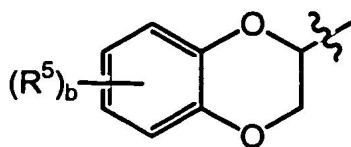
De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) en la que J^1 es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, trifilo un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que 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).

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).

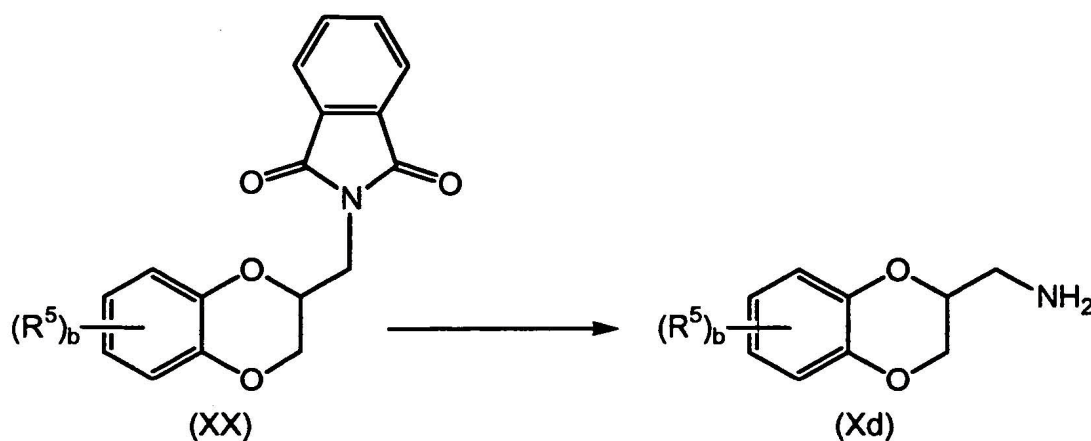
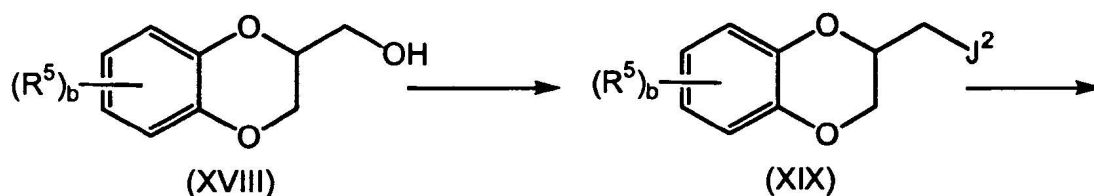
Los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de



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



Esquema 5

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.

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).

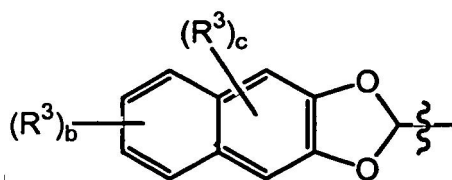
El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como etanol y metanol, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde aproximadamente 50° C a aproximadamente 100° C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura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

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

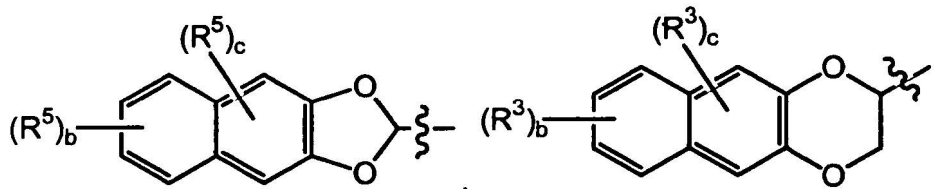


se selecciona de

5

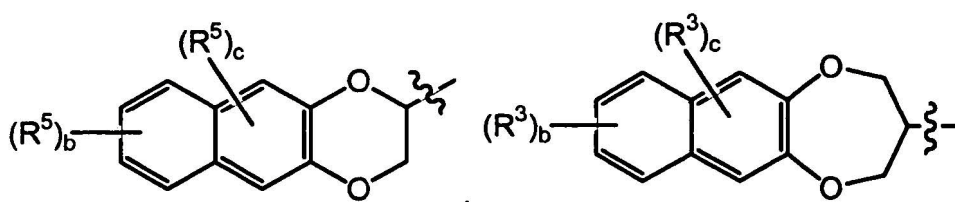


10



15

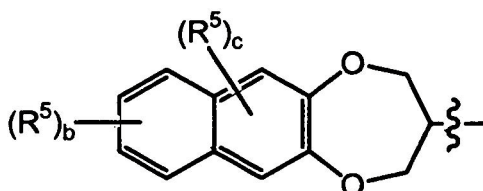
20



25

o

30



35

40

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.

45

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.

50

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.

55

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 redisolverse usando una columna de HPLC quiral.

60

65

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.

5 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
10 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
15 pueden preparar también utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

20 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo 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
25 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
30 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
35 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
40 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.

45 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
50 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
55 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
60 prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de

5 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.

10 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 arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden ser usados en una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente y un portador 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.

30 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.

35 Por ejemplo, para la 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 arábica, 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 y similares.

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

50 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 o prevención de la migraña.

55 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.

65 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.

5 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.

10 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.

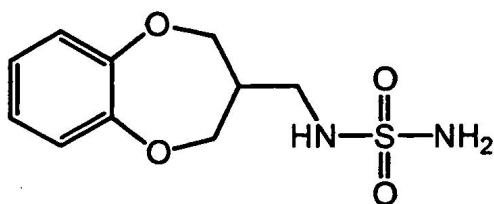
15 Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se desean y no se interpretarán para limitar en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Ejemplo 1

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

20

25



30 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 MgSO₄ 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.

35

EM (IEP): 163,2 (M+H⁺)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

40 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 MgSO₄. 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.

45

EM (IEP): 180,1 (M+H⁺).

50 RMN de ¹H (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).

50

55 ((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⁺).

55

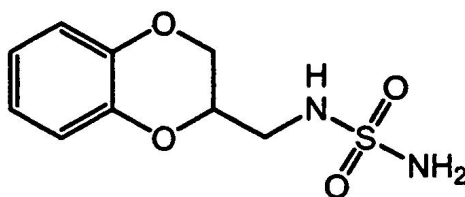
60 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO), δ: 6,92 (m, 4H), 6,71 (ancho, 1H), 6,59 (ancho, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H).

60

Ejemplo 2

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

5



10 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmol) y sulfamida (5,1 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió 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
15 pf: 97,5 - 98,5° C

Análisis Elemental:

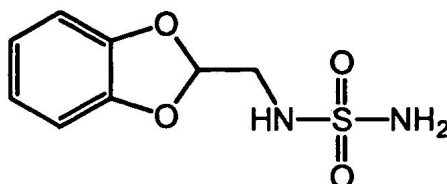
20 Anal. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13.
Anal. Hallado: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15.
RMN de ^1H (DMSO d_6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (da s, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10(m,1H).

25

Ejemplo 3

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

30



35

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 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.

40

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

45 RMN de ^1H (CDCl_3), δ : 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H).

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.

50

EM (IEP): 160,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

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 MgSO_4 . El disolvente se evaporó proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

60

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

RMN de ^1H (CDCl_3), δ : 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J = 4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 4 Hz, 2H).

65 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⁺)

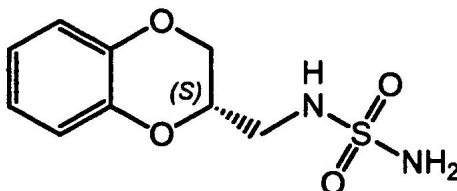
5 RMN de ¹H (CDCl₃), δ: 6,87 (m, 4H), 6,25 (t, J= 4 Hz, 1H), 4,79 (ancho, 1H), 4,62 (ancho, 1H), 3,64 (d, J= 4 Hz, 2H).

Ejemplo 4

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

10

15



20

Se agitaron catecol (13,2 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (16,6 g, 0,12 mol) en DMF (250 ml) y se añadió a la reacción tosilato de (2R)-glicidilo (22,8 g, 0,10 mol) y la reacción se agitó a 60° C durante 24 h. La reacción se enfrió 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.

25

30

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 (MgSO₄) y se evaporó en el vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hept:EA - 2: 1) proporcionando éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un sólido blanco.

35

El sólido blanco se combinó con ftalimida de potasio (14,4 g, 78 mmol) en DMF (250 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió 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%, yagua de nuevo y se dejó secar al aire proporcionando una (2S)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona como un sólido pulverulento blanco.

40

45

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 (Na₂SO₄) 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 recristalizó de nuevo a partir de 2-propanol proporcionando un sólido blanco.

50

El sólido blanco se fraccionó entre DCM y NaOH diluido y el DCM se secó (NaSO₄) y se evaporó a vacío proporcionando (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un aceite.

55

[α]_D = -57,8 (e = 1,40, CHCl₃).

60

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 recristalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

pf 102-103°C.

[α]_D = -45,1 0 (c = 1,05, M);

RMN de ¹H (DMSOd₆) 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.

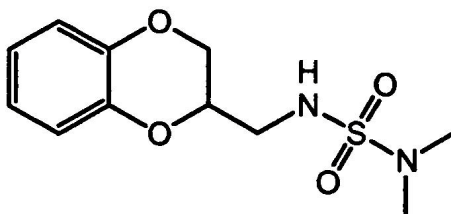
5

Ejemplo 5

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

10

15



20 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,52 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) y se enfriaron en un baño de hielo según se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo (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 (MgSO₄) 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.

25

pf 76°-78° C

EM 273 (MH⁺).

Análisis Elemental:

30

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.
RMN de ¹H (CDCl₃) 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).

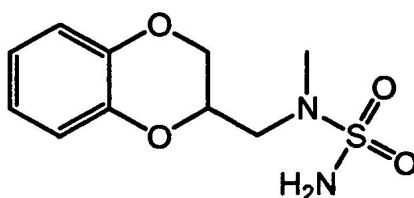
35

Ejemplo 6

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

40

45



50 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.

55

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 (MgSO₄) y se evaporó a vacío proporcionando (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina como un aceite.

60

EM 180 (MH⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃) 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).

65

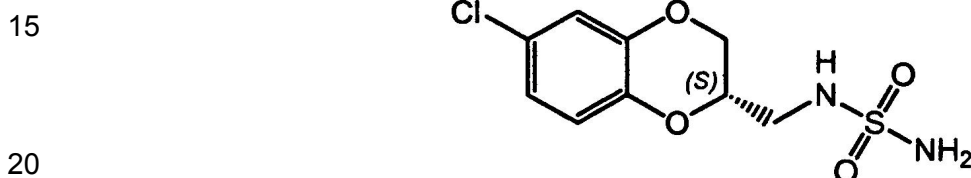
El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml), se sometieron a reflujo durante 1,5 horas y se evaporaron a vacío proporcionando un residuo en bruto. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (acetato de etilo/Heptano 1:1) y el sólido resultante 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⁻¹).
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 ¹H (COCl₃) 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).

10 Ejemplo 7

(2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n. #8)



25 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).

30 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 OCM y NaOH diluido. El OCM 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]_D = -67,8 (c = 1,51, CHCl₃).

35 El aceite (7,75 mmol) y la sulfamida (1,50 g, 15,5 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se sometieron a reflujo durante 2,0 h, se enfriaron a temperatura ambiente y se evaporaron a vacío proporcionando un sólido. El producto se purificó por medio de columna ultrarrápida usando OCM/metanol20:1 proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

40 EM 277 (M⁻¹).
[α]_D = -59,9° (c = 1,11, M).
RMN de ¹H (COCl₃) 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:

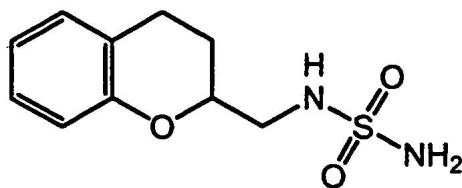
Anal. Calc.: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05.
Anal. Hallado: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

45 Los filtrados de la sal clorhidrato 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 OCM (200 ml) y NaOH diluido (0,5 M, 50 ml). La solución de OCM selavó una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄) 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 (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un residuo.

50 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 OCM/metanol-1 O: 1 proporcionando (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida como un sólido blanco.
EM 277 (M⁻¹).
RMN de ¹H (COCl₃/CD₃OD) δ 6,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 2,3,11,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H).

60 Ejemplo 8

Croman-2-ilmetilsulfamida (Compuesto n. #10)



5

10

15

20

25

30

35

Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) y HOBT (3,86 g, 25 mmol) en OCM (40 ml) y OMF (10 ml). Se añadió dimetilaminopropiletilcarbodiimida (EOC, 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 OCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. La OCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con OCM. La fase de OCM combinada se secó (Na_2SO_4) y se evaporó en el vacío proporcionando un aceite, que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionando un aceite.

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 (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío proporcionando C-croman-2-ilmetilamina como una amina aceitosa.

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 (OCM: Metanol 10: 1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando croman-2-ilmetilsulfamida como un sólido blanco.

pf 100-101° C.

EM 241 (M^{-1}).

Análisis Elemental:

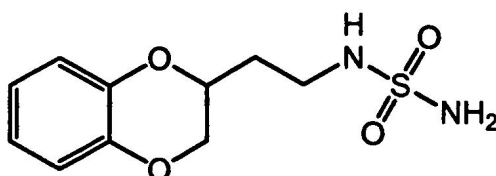
Anal. Calc.: C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23.

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

Ejemplo 9

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

40



45

50

55

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 OMSO (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 (Na_2SO_4) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (COCl_3) δ 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).

60

La 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió 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_2SO_4) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto.

EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 180.

65

La 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto en dioxano (100 ml) se combinó con sulfamida (3,0 g, 31 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un sólido

naranja, que se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH - 10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido.

EM (M-1) 257

PF 101-103° C (corr.).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): 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.

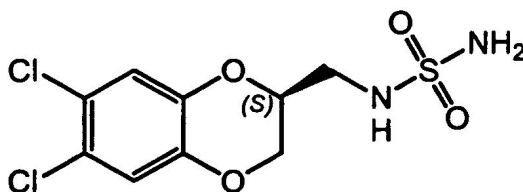
10 Calculado: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

Ejemplo 10

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

15

20



25

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)-glicidilfosilato (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_4) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

30

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-tolueno sulfonilo (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_4) y se evaporó en el vacío proporcionando sólido amarillo claro de éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico.

35

RMN de ^1H (CDCl_3): 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).

40

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 agitando 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.

45

El sólido pulverulento blanco se combinó con hidrazina (1,06 g, 33 mmol) en EtOH (80 ml) y se calentó a reflujo durante 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_2SO_4) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).

50

RMN de ^1H (COCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd, $J = 2,0, 11,2$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H).

55

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 (OCM: MeOH 20: 1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco, que se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

60

EM [M-H] 311,0.

pf 119-121° C.

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

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 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:

65

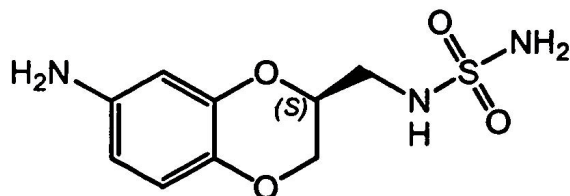
Análisis Elemental:

Medido: C, 34,52; H,3,22; N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24.
 Calculado: C, 34,64; H, 2,68; N, 8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

5 Ejemplo 11

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

10



15

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 a 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 OCM 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.

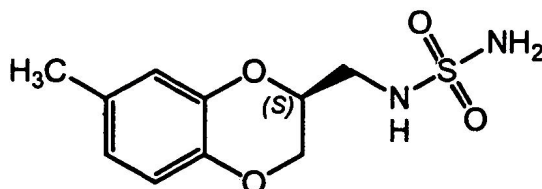
EM (M+H)⁺ 260

20 RMN de ¹H (DMSO d6): δ 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).

25 Ejemplo 12

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

35



40

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 recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

EM [M-H]⁻ 257.

45 RMN de ¹H (CDCl₃): 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

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

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

Ejemplo 13

Ensayo de Propagación Cortical como Modelo de Migraña

55

La depresión propagada cortical (CSD) ha sido implicada en la migraña y como un activador del dolor de cabeza, y puede ser evocada en animales experimentales por estimulación eléctrica o química (Kunkler & Kraig, 2003; Lauritzen y otros, 1982; Moskowitz, 1984). Además los fármacos profilácticos de la migraña han mostrado que elevan el umbral de CSD disminuyendo de esta manera el número de CSD, que es considerado un mecanismo potencial por el que reducen la frecuencia de los ataques de migraña (Ayata y otros, Ann Neurol en prensa).

60

Se dividieron en dos grupos de tratamiento ratas Sprague-Dawley macho adultas (250-600 g): vehículo (0,5% de metilcelulosa; n=13) y Compuesto #8 (100 mg/kg/día, p.o.; n=7). Los resultados se compararon con controles positivos históricos con ácido valproico a 200 mg/kg/día, i.p.

El vehículo o Compuesto #8 se administró oralmente una vez al día durante 35 días. En el último día de tratamiento, las ratas continuaron recibiendo comida y agua opcionalmente, y se les dio su dosis oral diaria de vehículo o compuesto #8 aproximadamente 1,5 horas antes de la prueba CSD. Las ratas fueron anestesiadas usando isoflurano e intubadas por una traqueotomía para ventilación mecánica. Se monitorizaron la temperatura corporal, la presión sanguínea, y el ritmo cardiaco a lo largo del procedimiento para asegurar la homeostasis. Las ratas se colocaron en un marco estereotáxico y se perforaron tres trepanaciones bajo refrigeración salina sobre el hemisferio derecho en las siguientes coordenadas (mm de bregma): (1) posterior 4.5, lateral 2.0 (córtex occipital): aplicación KCL; (2) posterior 0.5, lateral 2.0 (córtex parietal): sitio de registro 1; (3) anterior 2, lateral 2 (córtex frontal): sitio de registro 2. La dura que recubre el córtex occipital fue retirado suavemente. El potencial constante (DC) y el electrocorticograma (EcoG) se registraron con micropipetas de cristal rellenas con 200 mM de NaCl, 300 uM por debajo de la superficie dural. Se colocó un electrodo de referencia Ag/AgCl subcutáneamente en el cuello. Después de la preparación quirúrgica, se permitió que el córtex se recuperara durante 30 minutos bajo irrigación salina. Las depresiones de la propagación cortical se iniciaron colocando una bola de algodón empapada con 1 M KCl en la superficie pial. El número de CSDs inducidas por KCL se contó durante 2 horas. La velocidad de propagación se calculó de la distancia (mm) entre los electrodos de registro 1 y 2, dividida por la latencia (minutos) entre las CSDs registradas en estos sitios.

Como se muestra en la Tabla 3 a continuación, el número de depresiones de propagación corticales evocadas por la aplicación de KCl tópico fue de 16 ± 3 y 14 ± 3 para los animales tratados con el vehículo y el Compuesto #8, respectivamente. Aunque parece que hay una diferencia entre el grupo del vehículo y el compuesto de prueba, estos resultados no alcanzaron una significancia estadística ($p=0,12$, Análisis de Varianza de Una dirección Kruskal-Wallis en Rangos). Había también una tendencia en la reducción de la velocidad de propagación de aproximadamente de $3,2 \pm 1$ mm/min (vehículo) a $0,4$ mm/min (Compuesto #8) ($P=0,06$, Análisis de Varianza de Una dirección Kruskal- Wallis). La monitorización fisiológica, incluyendo pH, pCO_2 , pO_2 y presión sanguínea arteriales no difirió entre los grupos.

Como un control positivo, se administró ácido valproico (220 mg/kg/día, i.p.) como se ha informado anteriormente (Ayata y otros, Ann Neurol, en prensa) durante un periodo de 4 semanas. Se usó solución salina como control de vehículo. El número de depresiones propagadas corticales en los grupos salino y valproato fue de 18 y 14, respectivamente ($p<0,05$, Prueba de Suma de Rangos Mann-Whitney).

En base a estos resultados, los inventores creen que el Compuesto #8 se volverá más efectivo después de un periodo más largo de tratamiento o a una dosis más alta, especialmente en vista de la tendencia en la reducción de la velocidad de propagación.

Tabla 4:

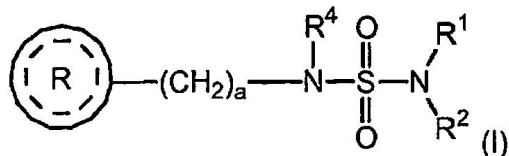
Efecto del Compuesto #1 en la Depresión de Propagación Cortical inducida por KCl				
Tratamiento	Peso Corporal (g)	CSDs (2h) $\geq 5mV$	Velocidad de Propagación (mm/min)	
Vehículo (0.5% MC)	401 ± 40	16 ± 3	3.2 ± 1	
Compuesto #8	418 ± 31	14 ± 3	2.7 ± 0.4	
	Fisiología Sistémica			
	pH	pCO2	PO2	BP
Vehículo (0.5% MC)	7.44 ± 0	38 ± 3	162 ± 9	105 ± 14
Compuesto #8	7.42 ± 0.03	39 ± 3	157 ± 18	107 ± 18

Ejemplo 14

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método de tratar la migraña

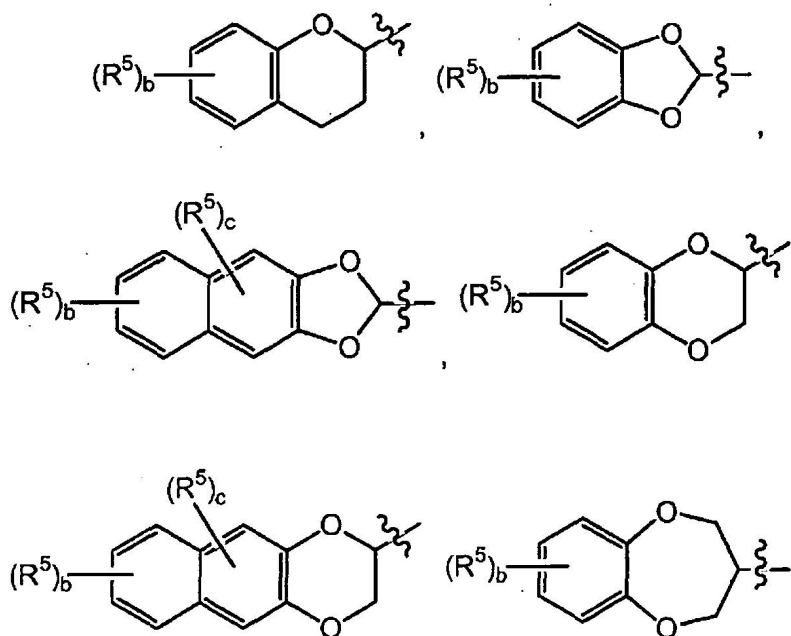


en donde

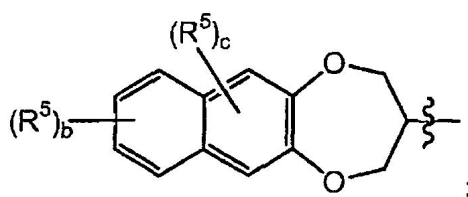
R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; a es un entero de 1 a 2;



es seleccionado del grupo consistente de

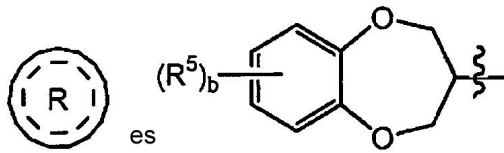


y



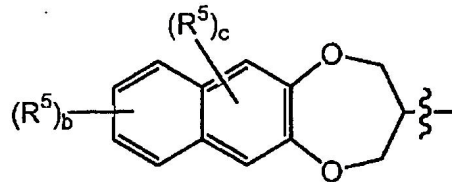
en donde b es un entero de 0 a 4; y en donde c es un entero de 0 a 2; cada R⁵ es seleccionado independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando

5



o

10



15

entonces a es 1: en donde el alquilo inferior implica una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

20

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como en la Reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo inferior; R^4 es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y alquilo inferior; a es un entero de 1 a 2;

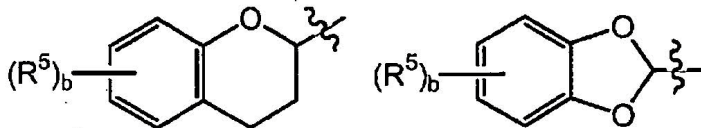
25



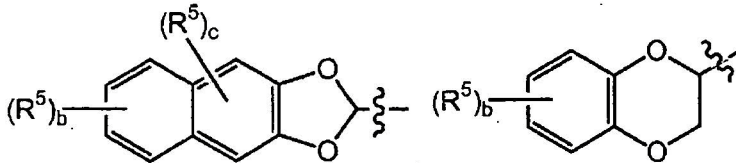
30

es seleccionado del grupo consistente de

35

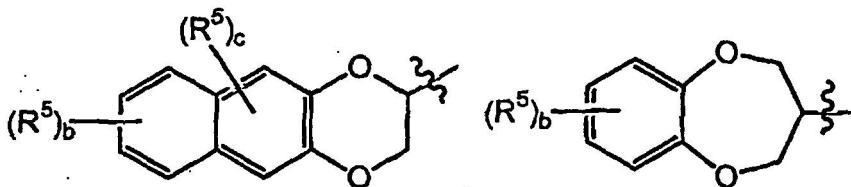


40



45

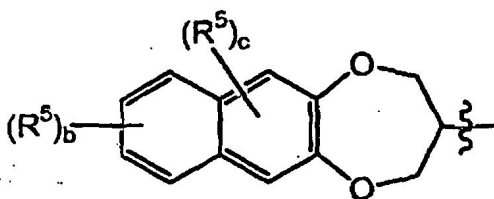
50



55

y

60



65

en donde b es un entero de 0 a 2; y en donde c es un entero de 0 a 1;
 cada R⁵ es seleccionado independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo inferior y nitro;
 siempre que cuando

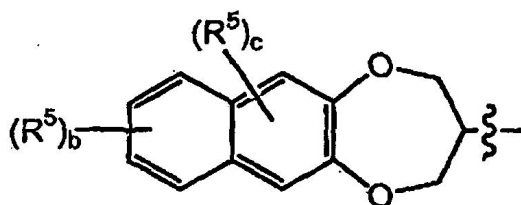
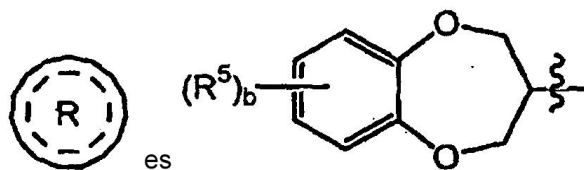
5

10

o

15

20



entonces a es 1; en donde el alquilo inferior implica una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

25

3. El compuesto o sala farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como en la Reivindicación 2, en donde R¹ y R² son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y alquilo inferior; a es un entero de 1 a 2;

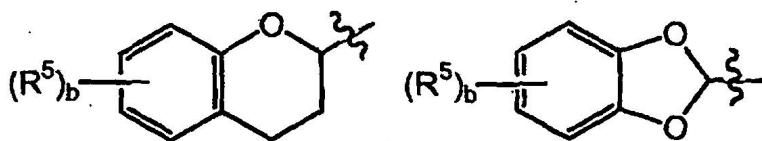
30



35

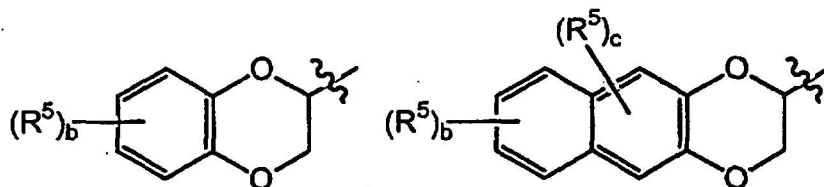
es seleccionado del grupo consistente de

40



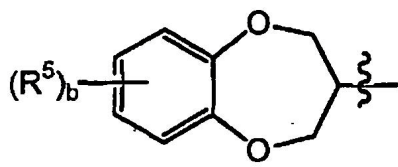
45

50



55 y

60

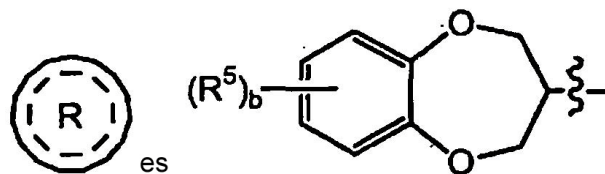


en donde b es un entero de 0 a 2; y en donde c es 0;
 cada R⁵ es seleccionado independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo inferior y nitro;

65

siempre que cuando

5



10

entonces a es 1; en donde el alquilo inferior implica una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

15

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como en la Reivindicación 3, en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo inferior; R^4 es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y metilo; a es un entero de 1 a 2;

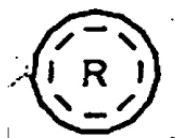
20



25

es seleccionado del grupo consistente de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-dihidro-2H-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-(cromanil), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo); siempre que cuando

35



40

es 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), entonces a es 1, en donde el alquilo inferior implica una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

45

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como en la Reivindicación 4, en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y metilo; R^4 es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y metilo; a es un entero de 1 a 2;

50



55

es seleccionado del grupo consistente de 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 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-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

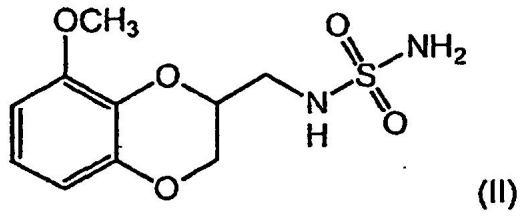
60

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es seleccionado del grupo consistente de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

65

7. Un compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método de tratar la migraña.

5



10

8. El compuesto para el uso como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula (I) es (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida:

