(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 510 495**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006** **E 06845841 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 1968572**

(54) Título: **Uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzo-condensados para el tratamiento del abuso y adicción de sustancias**

(30) Prioridad:

19.12.2005 US 751679 P
18.12.2006 US 612202

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2014

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

SMITH-SWINTOSKY, VIRGINIA L. y
REITZ, ALLEN B.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 510 495 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).

Uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzo-condensados para el tratamiento del abuso y adicción de sustancias

Descripción

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a derivados de sulfamida heterocíclica benzo – fusionada para su uso en el tratamiento del abuso y adicción de sustancias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El abuso del alcohol, caracterizado normalmente como un patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, es un grave problema médico y social. Se ha sugerido que los agentes que producen una disminución selectiva en el consumo de alcohol en animales, sin que produzcan una disminución paralela en la ingesta de agua o alimentos, probablemente sean clínicamente eficaces en el tratamiento del alcoholismo humano (Myers 1994). La daidzina, el ingrediente activo de la hierba china Radix purearіea (RP), utilizada como tratamiento tradicional para la “adicción al alcohol” en China, cumple con el requisito: disminuye el consumo de alcohol en el hámster dorado sin producir una disminución en la ingesta de agua o alimentos (Keung and Vallee 1993). Por el contrario, se ha demostrado que algunos fármacos, incluyendo el agonista serotoninérgico específico (por ejemplo, sertralina) y antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naloxona y naltrexona), que inhiben el consumo de alcohol en animales también han disminuido el consumo de agua o alimentos al mismo tiempo (Myers 1994). Sin embargo, a pesar de que se han propuesto los antipsicóticos atípicos como posibles tratamientos para el abuso de sustancias, existen tratamientos que pueden experimentar un metabolismo hepático sustancial en pacientes que abusan de las sustancias. La población de pacientes con insuficiencia hepática es bastante alta. Por consiguiente, sería ventajoso tratar a los pacientes que abusan de las sustancias con un antipsicótico atípico que no se metaboliza de manera significativa en el hígado.

Ragamuran, J. et al. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2005, 39 (8), 736 - 737 describe los efectos del topiramato en la dependencia del alcohol.

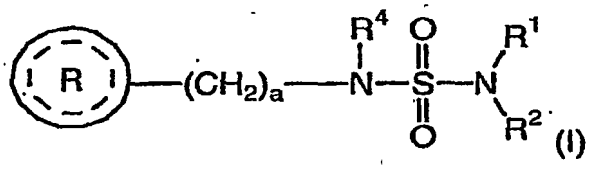
Johnson, B. A. Alcohol Clin Exp Res, 2004, 28 (8), 1137 - 1144 describe un resumen del progreso en el desarrollo del topiramato para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

Scozzafava, A. et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2004, 14 (5), 667 - 702 describe la modulación de la actividad de la anhidrasa carbónica y sus aplicaciones en terapia.

Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para el abuso y / o adicción de sustancias, más abuso de y / o adicción en particular al alcohol, cocaína, heroína, metanfetamina, ketamina, éxtasis, nicotina, oxicontina / oxicodona, codeína, morfina, y similares.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

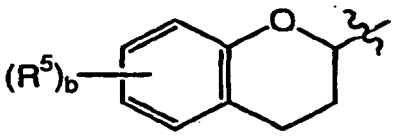
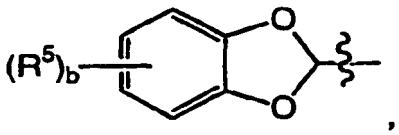
La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I)

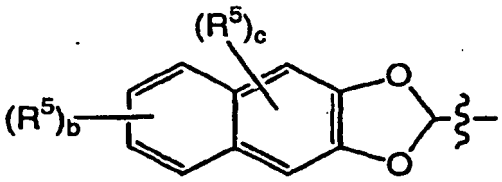
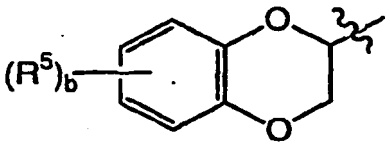


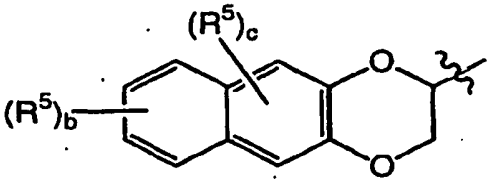
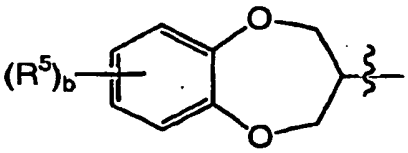
una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento del abuso y / o adicción de sustancias donde:

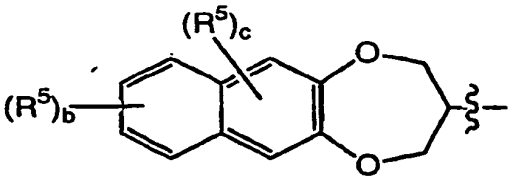
R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
a es un número entero de 1 a 2;

se selecciona del grupo que consiste en

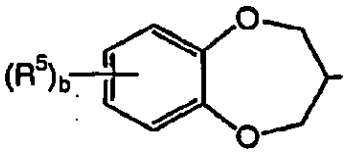





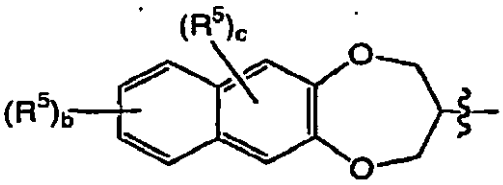
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

cada R5 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; a condición de que que cuando

es



o



entonces a es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se dirige además a un compuesto de fórmula (II) o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del abuso y adicción de sustancias.

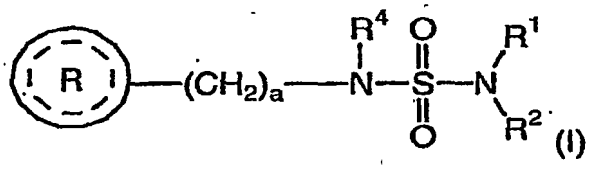
Un ejemplo de la invención es el tratamiento para el abuso y / o adicción de alcohol que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

Además, otro ejemplo de la invención es el tratamiento para el abuso de y / o adicción a una sustancia de abuso seleccionada del grupo formado por alcohol, heroína, metanfetamina, ketamina, éxtasis, nicotina, oxicontina / oxicodona, codeína, morfina, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

Se describe en la presente un método para el tratamiento de abuso y / o adicción de sustancias que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una coterapia con una cantidad terapéuticamente eficaz con al menos un agente antiadictivo y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) tal y como se describe en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I)



o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento del abuso y / o adicción de sustancias donde

a, R1, R2 y R4 son tal y como se definen en la presente.

Se describen también métodos para el tratamiento del abuso y / o adicción de sustancias que comprenden coterapia con una cantidad terapéuticamente eficaz con al menos un agente antiadictivo y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) tal y como se describe aquí.

Tal y como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancia**" cuando hace referencia a sustancias de abuso y / o adicción incluirá cualquier sustancia legal o ilegal a la que un sujeto o paciente puede desarrollar una adicción. Las clases de drogas que pueden ser objeto de abuso incluyen estimulantes, alucinógenos, barbitúricos, opiáceos naturales y sintéticos, y benzoadicepinas. Ejemplos adecuados incluyen alcohol, heroína, metanfetamina, ketamina, éxtasis, nicotina, oxicontina / oxicodona, codeína, y morfina.

Tal y como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**agente antiadictivo**" se referirá a cualquier agente farmacéutico útil en el tratamiento de abuso y / o adicción de sustancias. Más particularmente, los "**agentes antiadictivos**" incluyen drogas de sustitución, drogas de reemplazo (por ejemplo, metadona por heroína), drogas que bloquean el craving, drogas que bloquean o mitigan los síntomas de abstinencia, drogas que bloquean las sensaciones de placer del abuso de sustancias, y similares. Ejemplos adecuados incluyen naltrexona (incluyendo vivtrex), nalmefeno, antabuse, acamprosato y paliperidona. Preferiblemente, cuando la sustancia de adicción es alcohol, el agente antiadictivo utilizado en los métodos de coterapia descritos en la presente es naltrexona.

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

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 antipsicóticos o antidepresivos, "**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 antidepresivo y/o al menos un antipsicótico sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) y la cantidad del antidepresivo y/o antipsicótico 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 antidepresivo y/o antipsicótico individualmente puede o no puede ser terapéuticamente efectiva.

Como se usa en el presente documento, los términos "**co-terapia**" y "terapia de combinación" significarán tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo administrando uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con uno o más antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s), en los que el/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el/los antidepresivo(s) y/o el/los antipsicótico(s) se administran por cualesquiera medios, simultáneamente, secuencialmente, separadamente o en una formulación farmacéutica individual. Donde el/los compuesto(s) de fórmula (I) o de fórmula (II) y el/los antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s) 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/los antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s) 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 antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s) 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, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de depresión asociada con o característica de o sintomática de trastorno bipolar. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de manía asociada con o característica de o sintomática de trastorno bipolar. En aún otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de ciclación (entre depresión y manía o entre las fases depresiva y maniaca) asociada con o característica de o sintomática de trastorno bipolar.

En una realización de la presente invención R1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención R2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En aún otra realización de la presente invención R1 y R2 son cada uno hidrógeno o R1 y R2 son cada uno metilo.

En una realización de la presente invención –(CH2)a- está seleccionado del grupo que consiste en –CN2- y –CH2-CH2-. En otra realización de la presente invención –(CH2)a- es –CH2-.

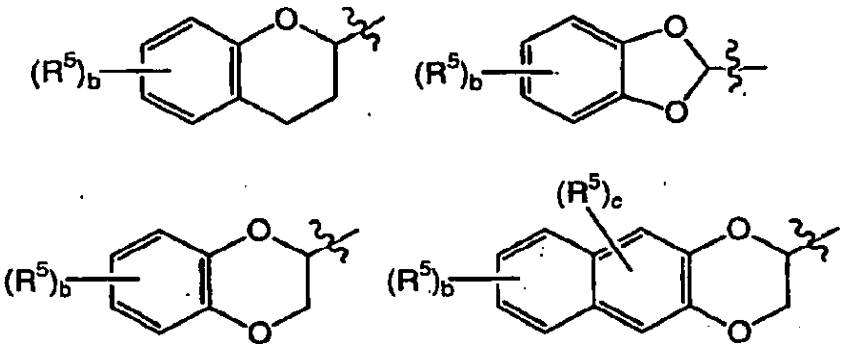
En una realización de lo presente R4 está seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferentemente, R4 es hidrógeno.

En una realización de la presente invención a es 1.

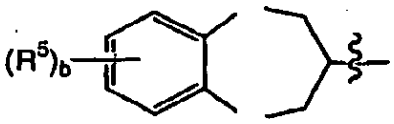
En una realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0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

En una realización de la presente invención,

se selecciona del grupo que consiste en

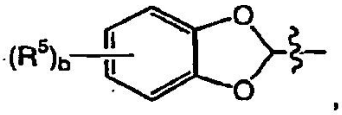


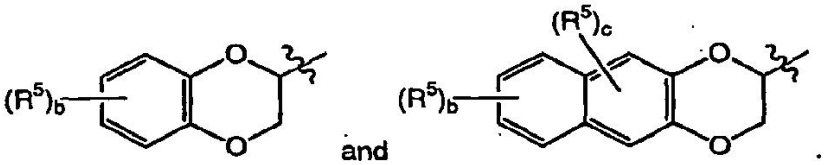
y



En otra realización de la presente invención,

se selecciona del grupo que consiste en





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), 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-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

En otra realización de la presente invención,

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 R5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior:

En otra realización de la presente invención R5 se selecciona de cloro, fluoro, bromo y metilo.

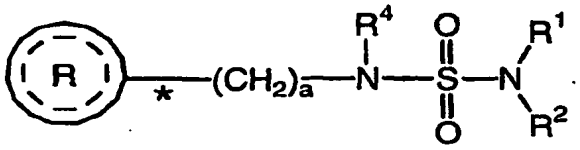
En una realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración S-. En otra realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula (I) está presente como una mezcla enantioméricamente enriquecida, en 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 R1, R2, R3, R4, 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.

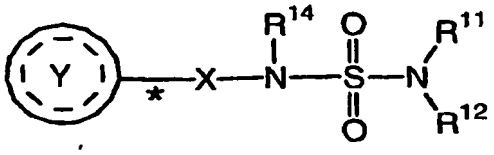
Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)



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_2CH_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-dihidroenzo[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:	Y	Estereo	X	NR^{14}	R^{11}	R^{12}
23	2-(5-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonilo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
36	2-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	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

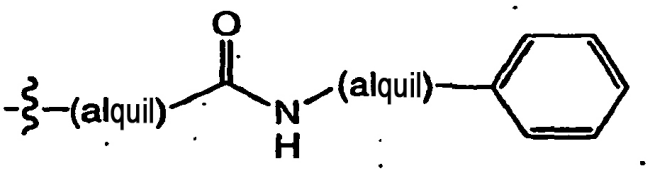
átomos de carbono.

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 y n-hexiloxi .

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 describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "**fenil-alquilamino-carbonil-alquilo**" hace referencia a un grupo de la fórmula



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

DCC	= Diciclohexilcarbodiimida
DCE	= Dicloroetano
DCM	= Diclorometano
DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
EDC	= Etilcarbodimida
Et_3N o TEA	= Trietilamina
Et_2O	= Dietiléter
EA o EtaAc	= Acetato de etilo
EtOH	= Etanol
IPA	= 2-propanol
Hept	= Heptano
HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	= Cromatografía Líquida de Alta Presión
LAH	= Hidruro de Litio Aluminio
M o MeOH	= Metanol
RMN	= Resonancia Magnética Nuclear
Pd-C	= Paladio en Catalizador de Carbono
RP HPLC	= Cromatografía Líquida de Alta Presión en Fase Reversa
TA o ta	= Temperatura ambiente
TEA	= Trietilamina
TFA	= Ácido Trifluoroacético
THF	= Tetrahidrofurano
TLC	= Cromatografía en Capa Fina

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

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de

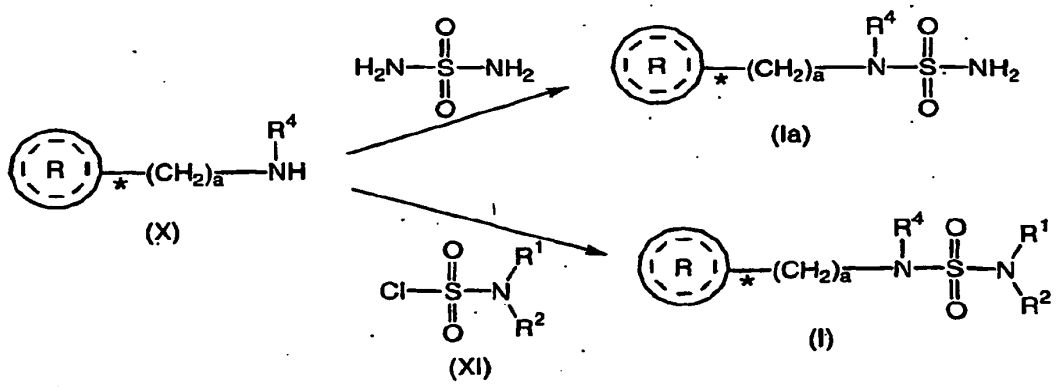
compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico y ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente representativas incluyen las siguientes:

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

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

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido 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 tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y
las bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina y hidróxido de cinc.

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

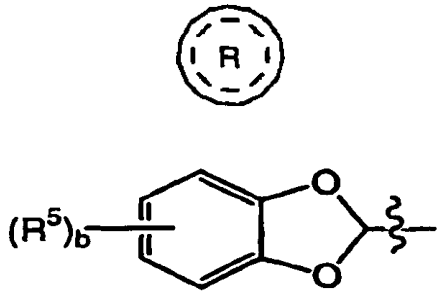


Esquema 1

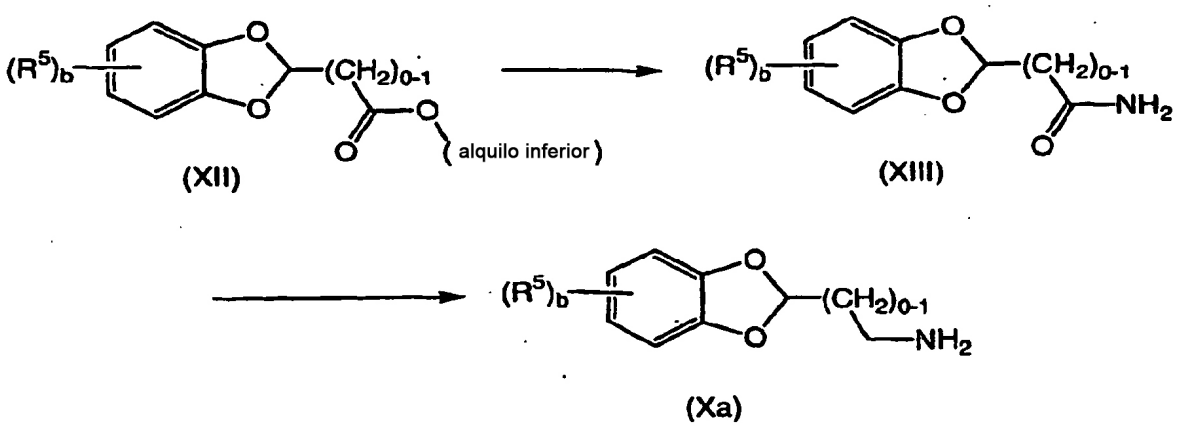
De acuerdo con ello un compuesto de fórmula (X) adecuadamente constituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferentemente en el que la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente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

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un

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



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



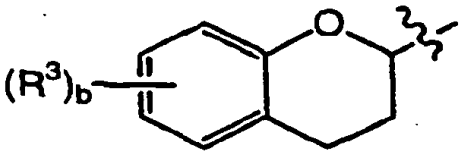
Esquema 2

De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimiento conocido (por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anteriormente) se hace reaccionar con NH4OH, un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acatonitrilo para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

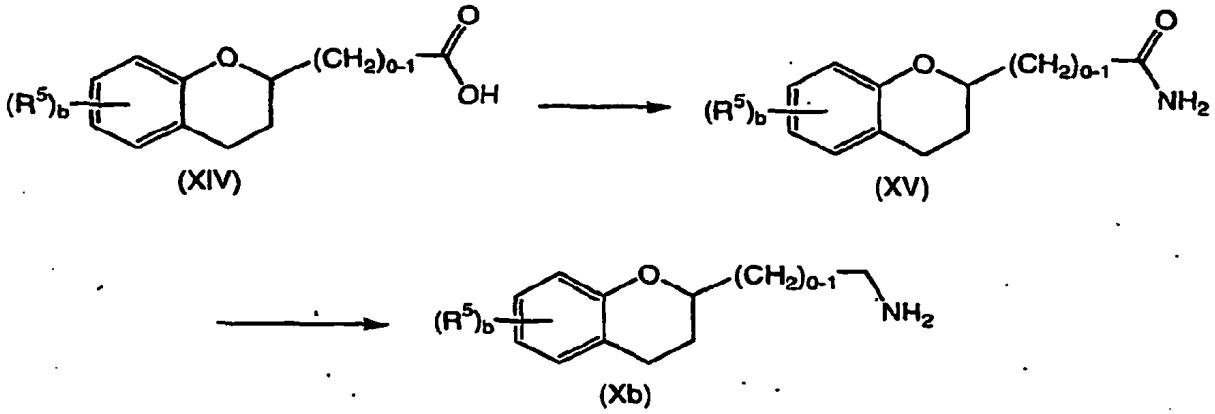
El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xa).

Los compuestos de fórmula (X) en la que

se selecciona de



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



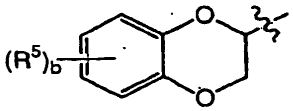
Esquema 3

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 NH40H, en la presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

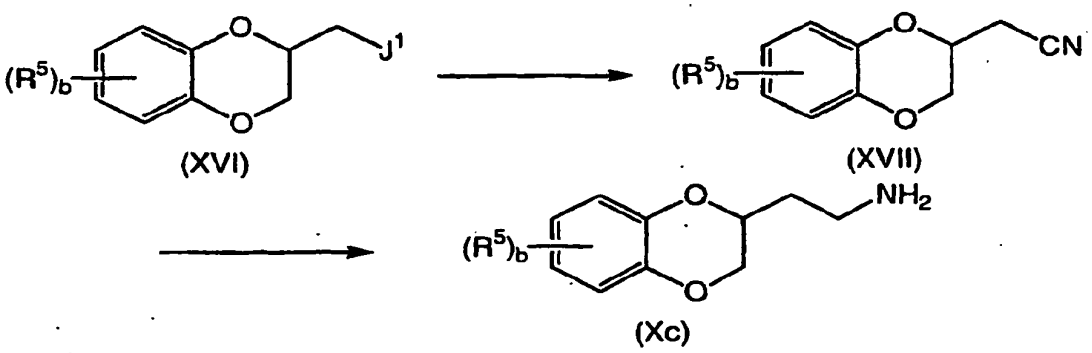
El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (Xb).

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 4

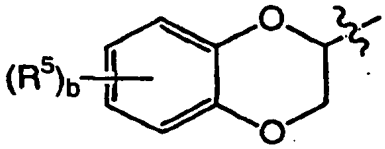
De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) en la que J1 es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que J1 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

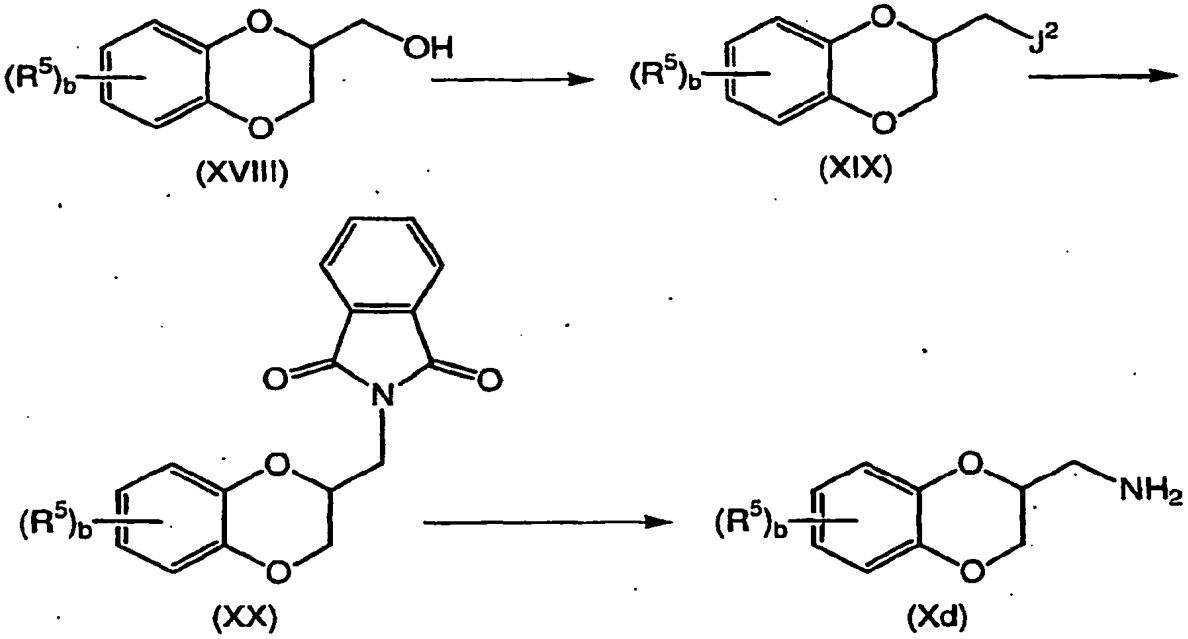
reaccionar con un agente reductor adecuado tal como LAH, borano, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (Xc).

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

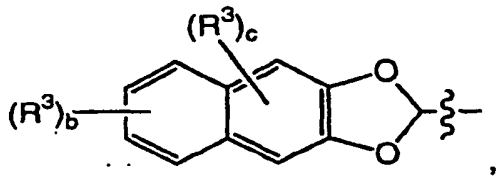
De acuerdo con ello, se activa un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), preparado por procedimientos conocidos, de acuerdo con un procedimiento conocido para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIX), en la que J2 es un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato y triflato.

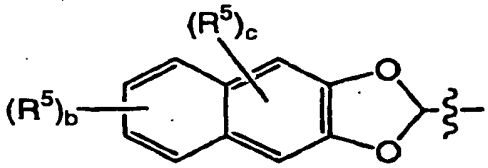
El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con una sal ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde 50°C hasta aproximadamente 200°C, más preferentemente,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

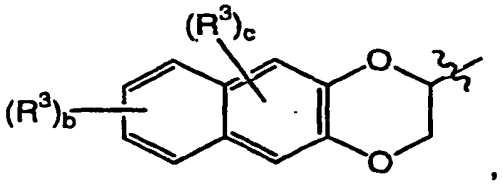
El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con N2H4, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como etanol y metanol, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xd).

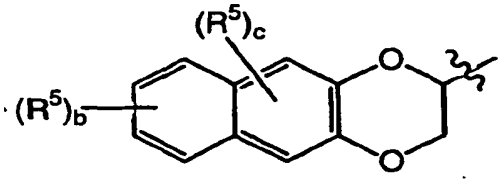
Alguien experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (X) en la que

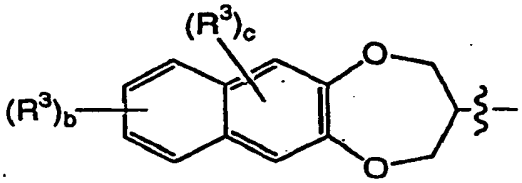
se selecciona de

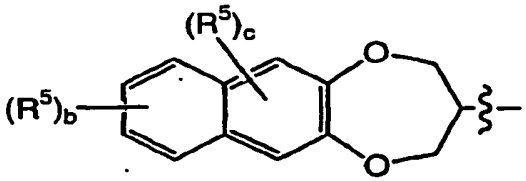












se pueden preparar de forma similar de acuerdo con procedimientos conocidos o por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos trazados en los Esquemas 2 a 5 anteriores, seleccionando y sustituyendo los compuestos condensados de naftilo para los materiales de partida benzocondensados.

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

Alguien experto en la técnica reconocerá que en donde una etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una diversidad de disolventes o de sistemas disolventes, dicha etapa de reacción se puede llevar también a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o de los sistemas disolventes adecuados.

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

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

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

Preferentemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizadores de aerosoles o de líquidos de dosis medida, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, rectal o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse proporcionando una preparación para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos adicionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa con regularidad por toda la composición de tal forma que la

composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa pueden revestirse o formar compuestos de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una fase entérica que sirve para resistir desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto dentro del duodeno o retrasarse en su liberación. Se puede usar una diversidad del material para tales fases o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

El tratamiento del abuso y / o adicción al alcohol descrito en la presente invención puede asimismo llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto y puede estar constituida dentro de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen necesariamente excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos ovalados, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación regulada y de liberación sostenida), gránulos y polvos y formulaciones líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces diariamente. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches de piel transdérmicos bien conocidos por aquellos de habilidad normal en esa técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transversal, la administración de dosificación será, por supuesto, más continua que intermitente por todo el régimen de dosificación.

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

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

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera un tratamiento de abuso y / o adicción al alcohol.

La dosis diaria de los productos puede oscilar entre un amplio intervalo de 0,01 a 150 mg / Kg por adulto humano al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 25,0; 50,0; 100; 150; 200; 250; 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente que se va a tratar. Normalmente, se administra una cantidad efectiva del fármaco a un nivel de dosificación comprendido aproximadamente entre 0,01 mg / Kg y 1500 mg / Kg del peso corporal al día. Preferiblemente, este intervalo está comprendido aproximadamente entre 0,1 y 100,0 mg / Kg del peso corporal al día, más preferiblemente entre 0,5 mg

/ kg y 50 mg / Kg, más preferiblemente, entre 1,0 y 25,0 mg / Kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

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

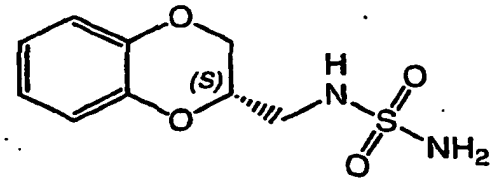
Alguien experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos in vivo como los ensayos in vitro usando modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados, adecuados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o evitar un trastorno dado.

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

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

Ejemplo 1

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



Se combinaron catecol (5,09 g, 46,2 mmol) y carbonato de potasio en acetonitrilo y se calentaron a reflujo durante una hora. Se añadió 2-clorometil-3-cloro-1-propeno (5,78 g, 46,2 mmol) y la reacción se continuó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). La solución orgánica combinada se secó sobre 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.

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).

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.

EM (IEP): 180,1 (M+H+).

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).

((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.

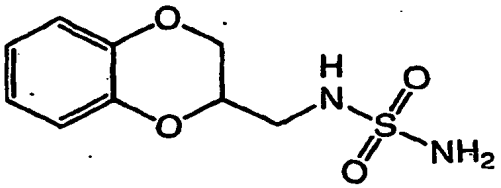
258,8 (M+H+).

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).

Ejemplo 2

N-(2,3-dihidro-benzo[1.4]dioxin-2-ilmetil-sulfamida (Compuesto n.º 1)

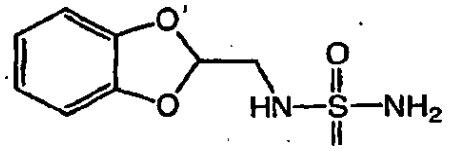


Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzdioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmol) y sulfamida (5,1 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y una pequeña cantidad de sólido se filtró y se descargó. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna (DCM:Metanol -10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recristalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.
pf: 97,5 - 98,5°C
Análisis Elemental:

Anal. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13.
Anal. Hallado: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15.
RMN de H1 (DMSO d6) 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).

Ejemplo 3

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

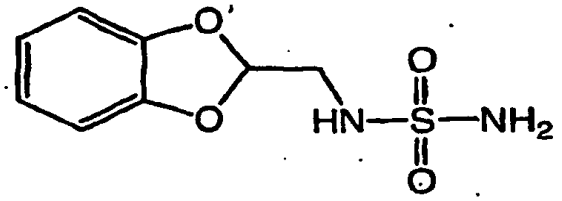


Se combinaron catecol (10,26 g, 93,2 mmol), metóxido de sodio (al 25% en peso en metanol, 40,3 g, 186 mmol) y dicloroacetato de metilo (13,3 g, 93,2 mmol) en metanol seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó por adición 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 MgSO4, se concentró a un sólido marrón y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un sólido incoloro.
EM (IEP): 195,10 (M+H+).
RMN de 1H (CDCl3), 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.
EM (IEP): 160,00 (M+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 MgSO4. El disolvente se evaporó proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.
EM (IEP): 152,1 (M+H+).
RMN de 1H (CDCl3), δ: 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J= 4 Hz, 1H), 3,13 (d, J= 4 Hz, 2H).
C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) se combinaron en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona al 2% a 10% en diclorometano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.
EM (IEP): 230,0 (M+H+).
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

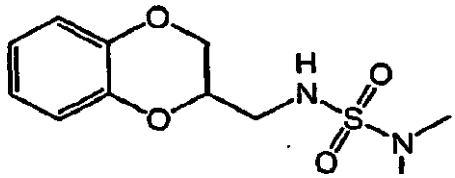
(2S)-(-)-N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 4)



Se agitaron catecol (13,2 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (16,6 g, 0,12 mol) en DMF (250 ml) y se añadió e la reacción tosilato de (2R)-glicidilo (22,8 g, 0,10 mol) y la reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (1 l) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, una vez con agua, una vez con salmuera y se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:Metanol - 50:1) proporcionando ((2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol como un sólido.
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 (HeptEA - 2:1) proporcionando éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un sólido blanco.
El sólido blanco se combinó con ftalimida de potasio (14,4 g, 78 mmol) en DMF (250 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua agitada vigorosamente (1,5 l) y se agitó 30 min. El sólido blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2%, y agua de nuevo y se dejó secar al aire proporcionando una (2S)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona como un sólido pulverulento blanco.
El sólido blanco pulverulento se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml) y se calentó a refllujo 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.
[α]D = -69,6 (c = 1,06, EtOH).
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.
[α]D = -57,8 (c = 1,40, CHCl3).
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 = -45,1º (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.

Ejemplo 5

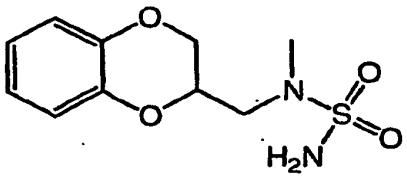
N-(2.3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N'dimetilsulfamida (Compuesto n.º 6)



Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzdioxin-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 dimetilsulfamoílo (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.
pf 76-78°C
EM 273 (MH+).
Análisis Elemental:
Anal. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78.
Anal. Hallado: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90.
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).

Ejemplo 6

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



Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-benzdioxin-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.

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.
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).

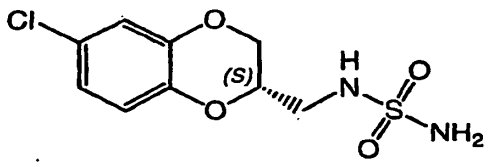
El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml), se sometieron a reflujo durante 1,5 horas y se evaporaron a vacío proporcionando un residuo en bruto. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (acetato de etilo/Heptano 1:1) y el sólido resultante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

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 (CDCl3) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (sa, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 6,7, 14,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 5,9, 14,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H).

Ejemplo 7

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



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

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 recristalizó a partir de metanol/IPA proporcionando cristales blancos. Los cristales blancos se fraccionaron entre DCM y NaOH diluido. El DCM se secó y se evaporó a vacío proporcionando (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina purificada como un aceite.
[α]D = -67,8 (c = 1,51, CHCl3).

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

EM 277 (M-1).
[α]D = -59,9° (c = 1,11, M).
RMN de 1H (CDCl3) 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:

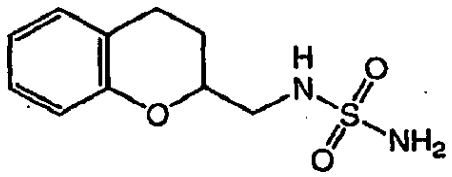
Anal. Calc.: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05.
Anal. Hallado: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

Los filtrados de la sal clohidrato cristalizada de (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparados anteriormente se recuperaron (alrededor de 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron en el vacío proporcionando un sólido, que se fraccionó entre DCM (200 ml) y NaOH diluido (0,5 M, 50 ml). La solución de DCM se lavó una vez con salmuera, se secó (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.

El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol-10:1 proporcionando (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 (CDCl3/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).

Ejemplo 8

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



Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) y HOBT (3,86 g, 25 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (10 ml). Se añadió dimetilaminopropiletilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y la

mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (2,26 ml, 33,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. La DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM combinada se secó (Na2SO4) 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 (Na2SO4) y se evaporó a vacío proporcionando C-croman-2-il-metilamina como una amina aceitosa.

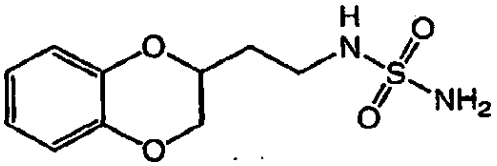
La amina aceitosa (1,63 g, 10 mmol) y la sulfamida (1,92 g, 20 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se llevaron a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un aceite, que se purificó por medio de cromatografía en columna (DCM:Metanol 10: 1) proporcionando 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.º 16)



Se añadió cianuro de potasio (2,05 g, 31,5 mmol) a 2-bromometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) (6,87 g, 30 mmol) en DMSO (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (250 ml) y se extrajo dos veces con éter dietílico. El éter dietílico se lavó con agua, después se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na2SO4) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) como un sólido blanco.
RMN de 1H (CDCl3) 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).

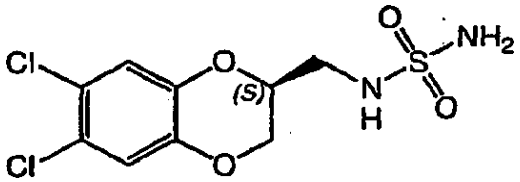
La 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió BH3 1 M en THF (80 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento en baño de hielo, se añadió HCl 2 N hasta que se alcanzó 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 (Na2SO4) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto.
EM (M+H)+ 180.

La 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto en dioxano (100 ml) se combinó con sulfamida (3,0 g, 31 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un sólido naranja, que se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH - 10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recristalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido.
EM (M-1) 257
PF 101-103°C (corr.).
RMN de 1H (CDCl3): 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.
Calculado: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

Ejemplo 10

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



Se agitaron 4,5-diclorocatecol (8,6 g, 48 mmol) y carbonato de potasio (6,64 g, 48 mmol) en DMF (200 ml). Se añadió (2R)-glicidiltosilato (9,12 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió 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 (MgSO4) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

El aceite (2S)-2-(6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol (6,4 g, 27 mmol) se disolvió en piridina (50 ml) se enfrió a 0°C. Después, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,2 g, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y HCl 1 N (750 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (250 ml), una vez con agua (150 ml), dos veces con salmuera, se secó (MgSO4) 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.
RMN de 1H (CDCl3): δ 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 6,3, 11,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Se combinó éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (8,0 g, 20,5 mmol) con ftalimida de potasio (6,1 g, 33 mmol) en DMF (75 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua agitándose vigorosamente (0,5 l) y después se agitó 30 min. El sólido blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2% y agua de nuevo y después se dejó secar al aire proporcionando (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (6,0 g, al 80%) como un sólido pulverulento blanco.

El sólido pulverulento blanco se combinó con hidrazina (1,06 g, 33 mmol) en EtOH (80 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N ajustando el pH de la mezcla de reacción a pH 1,0 y la mezcla de reacción se agitó después durante 15 minutos. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (desecho sólido) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se fraccionó entre éter etílico y NaOH acuoso diluido . La solución de éter dietílico se secó (Na2SO4) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).
RMN de 1H (CDCl3): δ 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Se sometió a reflujo una parte del aceite (3,8 g, 16 mmol) y sulfamida (3,1 g, 32,4 mmol) en dioxano (100 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH 20:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.
EM [M-H]- 311,0.
pf 119-121°C.

[α]D= -53,4° (c = 1,17, M)

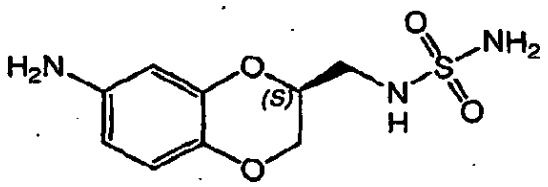
RMN de1H (DMSOd6): δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (da s, 1H), 6,68 (da s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H).

Análisis Elemental:

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

Ejemplo 11

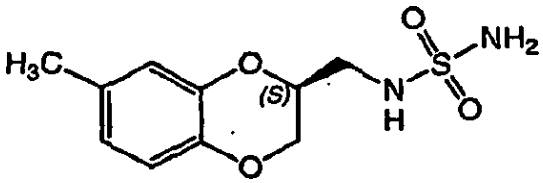
(2S)-(-)-N-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 36)



Se preparó (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento trazado en el Ejemplo 4. La (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, se combinó después con Pd/C al 10% en metanol (120 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (268.905 pascales (39 psi)) a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con M al 10% en DCM y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en HCl 0,2 N (25 ml), se congeló y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como un sólido escamoso blanco, como la sal clorhidrato correspondiente.
EM (M+H)+ 260
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).

Ejemplo 12

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



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anteriormente, partiendo con 4-metilcatecol, proporcionando un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.
EM [M-H]- 257.
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

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

Ratas que prefieren alcohol en un modelo in vivo

Las ratas macho adultas criadas selectivamente para que prefieran el alcohol (conocidas en la disciplina por ser útiles en el estudio del efecto de los compuestos de ensayo sobre la ingesta de alcohol voluntario) se agruparon en tres grupos: vehículo y Compuesto # 8 (50 y 100 mg / kg, po). Las ratas se alojaron individualmente en jaulas de malla metálica a una temperatura ambiente constante de 22 ± 1 ºC y ciclos de luz – oscuridad 12:12 (8: 00 - 20: 00, oscuridad). Se alimentó a los animales con la fórmula Agway Prolab Rat / Mouse / Hamster 3000 y agua ad libitum.

La ingesta de alcohol se determinó utilizando el procedimiento estándar de elección de dos botellas. Se proporcionó a los animales acceso libre al agua en primer lugar en un tubo Richter graduado durante 2 días. Después, se les proporcionó acceso a una solución de etanol al 10 % (v / v) durante 3 días consecutivos. Durante este periodo, los animales se acostumbraron a beber de los tubos Richter, al sabor y a los efectos farmacológicos del alcohol. A partir de entonces, se les proporcionó acceso libre tanto al agua como a la solución de alcohol al 10 % durante al menos 4 semanas consecutivas y durante todo el periodo de estudio. Las ratas tenían acceso libre a los alimentos. La ingesta de agua y alcohol se registró a las 4, 6 y 24 horas del tratamiento, mientras que la ingesta de alimentos se midió a las 24 horas. El peso corporal de los animales se midió todos los días.

Tras el establecimiento de un estado basal estable para la ingesta de alcohol, alimentos y agua, se administró a las ratas un vehículo o el Compuesto # 8 mediante una sonda oral utilizando un diseño cruzado con asignación aleatoria. Para poder comparar la eficacia de estos compuestos en la ingesta de alcohol con un fármaco aprobado por la FDA, la naltrexona se incluyó como control positivo. Algunas ratas recibieron una dosis oral de

naltrexona (20 mg / kg). El intervalo entre los tratamientos fue de al menos 3 días. La ingesta de alcohol y agua se registró a las 4, 6 y 24 horas tras la administración del fármaco y la ingesta de alimentos se registró a las 24 horas. Se utilizaron un total de 8 – 10 animales por grupo.

Los resultados siguientes se presentaron como la media ± SEM. La ingesta de alcohol (g / Kg) se calculó multiplicando el volumen de alcohol consumido en ml por 10 % y 0,7893 (densidad de etanol) / peso corporal en Kg. La preferencia por el alcohol, expresada como porcentaje, se calculó del siguiente modo: (volumen de alcohol consumido en ml / ingesta de líquidos total en ml) x 100 (Rezvani and Grady, 1994; Rezvani et al., 1997). Las diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento y control se determinaron utilizando las pruebas ANOVA y la prueba t de Student para comparaciones múltiples.

Tal y como se muestra a continuación en la Tabla 4, el Compuesto # 8 disminuyó el consumo de etanol en las ratas que prefieren alcohol a las 6 horas (@ 50 y 100 mg / kg dosis) post - dosificación.

Tabla 4: Resultados – Ensayo de ratas que prefieren alcohol

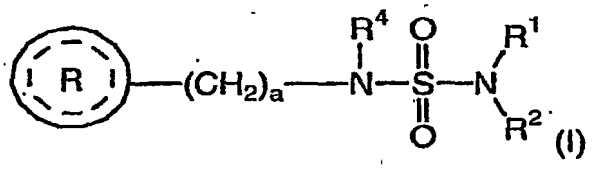
Medida	**Vehículo**	**Naltrexona (20 mg / Kg)**	**Compuesto # 8 (50 mg / kg)**	**Compuesto # 8 (100 mg / kg)**
6 horas etanol	2,36 ± 0,49	0,77± 0,24*	1,28 ± 0,25*	1,33 ± 0,17*
6 horas preferencia	75 ± 8	64 ± 12	67 ± 11	75 ± 8
6 horas agua	3,8 ± 1,5	1,3 ± 0,6	2,2 ± 0,7	3,7 ± 1,1
24 horas etanol	5,56 ± 0,33	4,48 ± 0,57	4,79 ± 0,5	4,35 ± 0,66
24 horas preferencia	80 ± 3	76 ± 9	77 ± 7	70 ± 9
24 horas agua	8,2 ± 2,7	5,1 ± 1,9	5,3 ± 2	8,6 ± 2,3
24 hora comida	20,3 ±1,1	18,9 ± 1,2	20,9 ± 0,9	18,9 ± 1,2

Ejemplo 14

Como realización específica de una composición oral, se prepararon 100 mg del Compuesto # 8 como el formulado en el Ejemplo 7 con lactosa suficiente finamente dividida 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 fórmula (I)

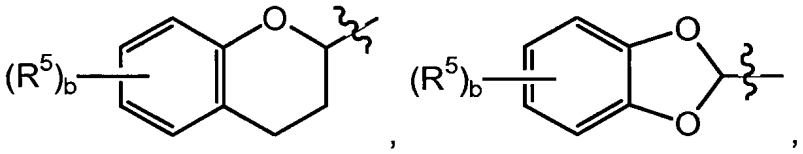


(I)

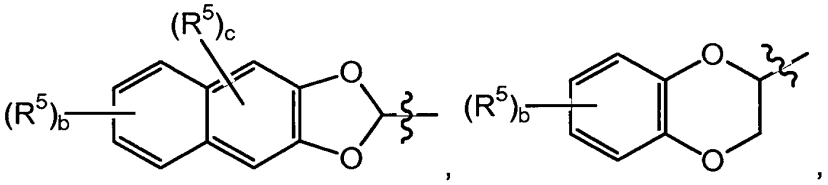
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento del abuso y / o adicción de sustancias, donde

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

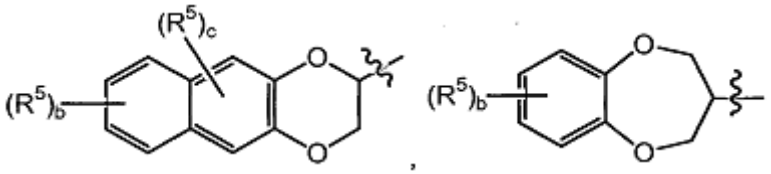
se selecciona del grupo constituido por



y

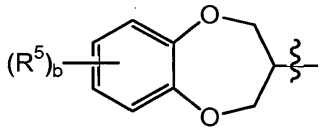


y

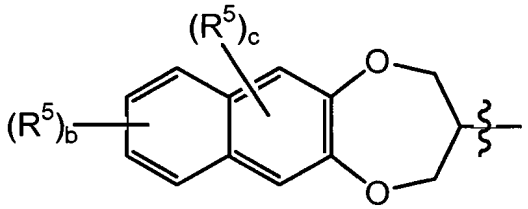


donde b es un número entero de 0 a 4; y donde c es un número entero de 0 a 2;
cada R5 se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior y nitro;
donde “alquilo inferior” se refiere a una composición de cadena de carbono de 1 – 4 átomos de carbono, siempre que

sea



O



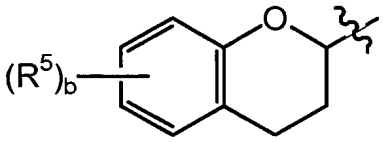
,

entonces a es 1.

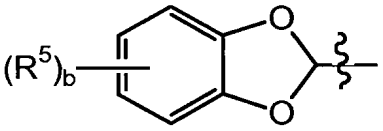
2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso como en la Reivindicación 1, donde

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

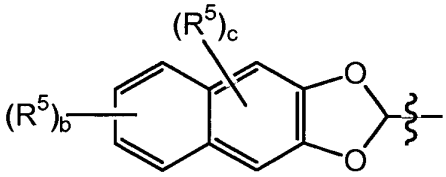
se selecciona del grupo constituido por



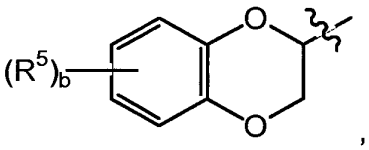
,



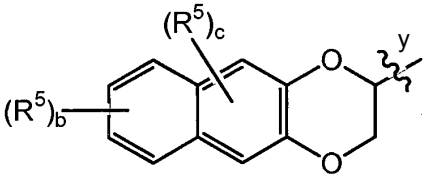
,



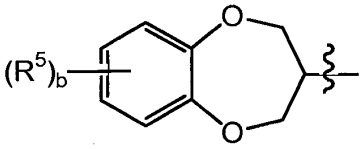
,

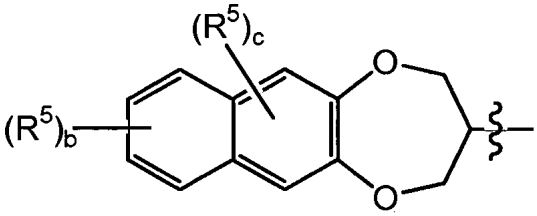


,



,



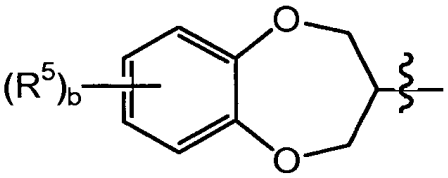


;

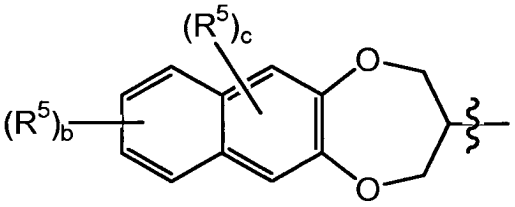
donde b es un número entero de 0 a 2; y donde c es un número entero de 0 a 1;
cada R5 se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior y nitro;
donde “alquilo inferior” se refiere a una composición de cadena de carbono de 1 – 4 átomos de carbono,

siempre que

sea



o



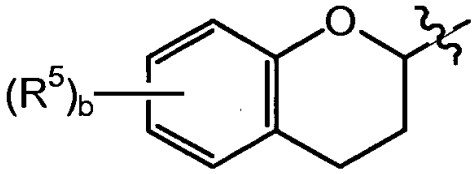
,

entonces a es 1.

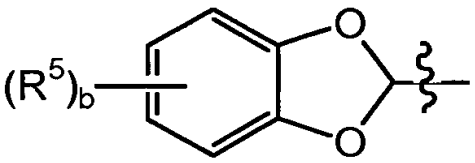
3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en la Reivindicación 2, donde

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

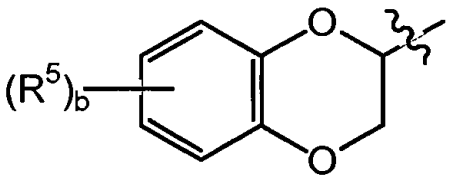
se selecciona del grupo constituido por



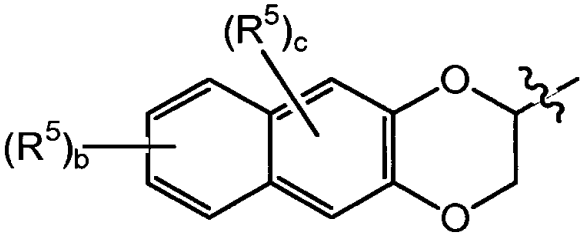
,



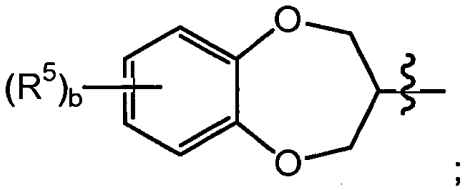
,



,



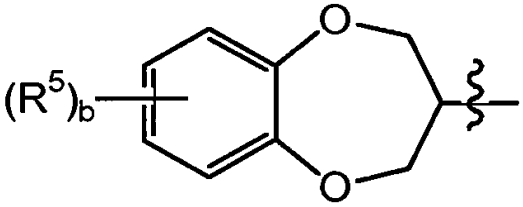
y



;

donde b es un número entero de 0 a 2; y donde c es 0;
cada R5 se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior y nitro;
donde “alquilo inferior” se refiere a una composición de cadena de carbono de 1 – 4 átomos de carbono, siempre que

sea

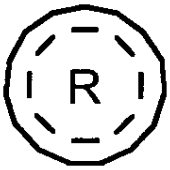


,

entonces a es 1.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso como en la Reivindicación 3, donde

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;
R4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y metilo;
a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona del grupo constituido por 2 - (2,3 –dihidro - benzo[1,4]dioxinil), 2 - (benzo [1,3] dioxolil), 2 - (3,4 –dihidro - 2H – benzo [1,4]dioxepinil), 2 - (2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6 – cloro - 2,3 – dihidro –benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6 – fluoro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (cromanil), 2 - (5 – fluoro - 2,3 - dihidro-benzo [1,4] dioxinil), 2 - (7 – cloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6 – cloro – benzo [1,3] dioxolil), 2 - (7 – nitro - 2,3 –dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (7 – metil - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (5 – cloro - 2,3 – dihidro –benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6 – bromo - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6,7 – dicloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (8 – cloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (2,3 – dihidro – nafto [2,3 – b] [1,4] dioxinil) y 2 - (4 –metil – benzo [1,3] dioxolil);
donde “alquilo inferior” se refiere a una composición de cadena de carbono de 1 – 4 átomos de carbono, siempre que

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

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso como en la Reivindicación 4, donde

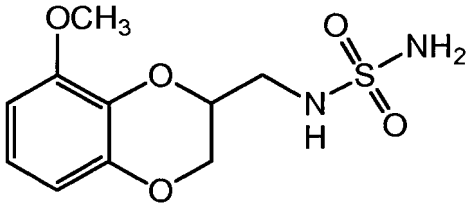
R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y metil;
R4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y metil;
a es un número entero de 1 a 2;

se selecciona del grupo constituido por 2 - (benzo [1,3] dioxolil), 2 - (2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (2,3 –dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6 – cloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (7 – cloro - 2,3 – dihidro –benzo [1,4] dioxinil), 2 - (7 – metil - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil), 2 - (6 – bromo - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil) y 2 - (6,7 – dicloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4]dioxinil).

6. El compuesto para el uso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por (2S) - (-) – N - (6 – cloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxina – 2 - ilmetil) - sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por (2S) - (-) – N - (6 – cloro - 2,3 – dihidro – benzo [1,4] dioxina – 2 - ilmetil) - sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento del abuso o adicción de sustancias.

8. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del abuso o adicción de sustancias.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 7 y 8, donde la sustancia de abuso o adicción se selecciona del grupo constituido por alcohol, cocaína, heroína, metanfetamina, ketamina, éxtasis, nicotina, oxicontina / oxicodona, codeína, y morfina.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 7 y 8, donde la sustancia de abuso o adicción se selecciona del grupo constituido por alcohol, cocaína, heroína, metanfetamina, y nicotina.

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 7 y 8, donde la sustancia de abuso o adicción es alcohol o nicotina.

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 7 y 8, donde la sustancia de abuso o adicción es alcohol.