

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 598**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008** **E 08732830 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2276481**

54 Título: **Uso de derivados de sulfamida heterocíclica benzo - fusionada para el tratamiento de la ansiedad**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SMITH-SWINTOSKY, VIRGINIA L.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 517 598 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de sulfamida heterocíclica benzo - fusionada para el tratamiento de la ansiedad

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de derivados de sulfamida heterocíclica benzo - fusionada para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados que incluyen trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés agudo, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social, fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad debido a la condición médica general, por el trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias y trastorno diferente de ansiedad no especificado.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los trastornos de ansiedad, las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población, están presentes en el 15 al 20 % de los pacientes que acuden a las consultas médicas. La ansiedad, definida como una sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión, puede indicar un proceso psiquiátrico primario o formar parte de, o reacción a, una enfermedad médica primaria. Los trastornos primarios de ansiedad se clasifican de acuerdo con su duración, evolución y la existencia y naturaleza de los factores desencadenantes.

Los pacientes con **trastorno de ansiedad generalizada (TAG)** tienen una preocupación persistente, excesiva, y / o no realista asociada con la tensión muscular, dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar "al límite" o inquietud e insomnio. El trastorno suele comenzar antes de los 20 años, y pueden encontrarse antecedentes de miedos infantiles e inhibición social. La prevalencia de vida del TAG es del 5 al 6 %; el peligro es mayor en parientes de primer grado de pacientes diagnosticados. Como dato interesante, estudios de familias indican que el TAG y el trastorno de pánico se segregan de manera independiente. Más del 80 % de los pacientes con TAG también sufren de gran ansiedad y trastornos relacionados, distimia, o fobia social. El abuso de sustancias comórbido es frecuente en estos pacientes, en especial de alcohol y / o sedantes / hipnóticos. Los pacientes con TAG se preocupan en exceso por temas nimios, con repercusiones en su vida; a diferencia del trastorno de pánico, las quejas sobre dificultades respiratorias, palpitaciones y taquicardia son relativamente raras.

Una combinación de intervenciones farmacológica y psicoterapéutica es la más eficaz en el tratamiento de la ansiedad, aunque es raro el alivio completo de los síntomas. Suele estar indicado un ciclo breve de benzodiazepina, preferiblemente lorezapam, oxazepam o temazepam. La administración se inicia generalmente con la menor dosis posible y se prescribe en función de las necesidades según los síntomas. Las benzodiazepinas difieren entre su potencia de miligramos por kilogramo, la vida media, la liposolubilidad, las rutas metabólicas, y la presencia de metabolitos activos. Los agentes liposolubles que se absorben con rapidez, tales como diazepam, tienen un comienzo rápido de acción y mayor potencial de abuso. En general, las benzodiazepinas no pueden prescribirse durante > 4 a 6 semanas debido a la aparición de la tolerancia y el riesgo de abuso y de dependencia. Es necesario también advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol o de otros fármacos sedantes puede ser neurotóxico y dificultar su capacidad funcional.

Los efectos perjudiciales de las benzodiazepinas suelen ser paralelos a sus vidas medias respectivas. Los agentes de acción más prolongada, tales como diazepam, clordiazepóxido, flurazepam y clonazepam, tienden a acumular metabolitos activos, con sedación resultante, alteración cognitiva, y rendimiento psicomotor pobre. Los compuestos de acción más breve, tales como alprazolam y oxazepam, pueden producir ansiedad diurna, insomnio matutino precoz, y, cuando se interrumpen, ansiedad e insomnio de rebote. Aunque los pacientes desarrollan una tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas, es menos probable que se habitúen a los efectos psicomotores secundarios. La retirada de las benzodiazepinas de vida media más larga puede llevarse a cabo mediante la reducción gradual y progresiva de la dosis (10 % cada 1 a 2 semanas) durante 6 a 12 semanas. Por lo general, la interrupción de las benzodiazepinas de acción más breve es más difícil en los pacientes. Los médicos pueden necesitar cambiar a un paciente una benzodiazepina con una vida media más larga o utilizar una medicación adyuvante, tal como un bloqueador beta o carbamazepina, antes de intentar la suspensión de la benzodiazepina. Las reacciones de abstinencia varían en gravedad y duración; pueden incluir ansiedad y trastornos relacionados, ansiedad, delirio, letargo, sudoración, tinnitus, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, movimientos involuntarios, y, en raras ocasiones, convulsiones.

Un tratamiento alternativo es la buspirona. La buspirona es un agente ansiolítico no benzodiazepínico. No es sedante, no produce tolerancia o dependencia, no interactúa con los receptores de las benzodiazepinas o alcohol, y carece de potencial de desinhibición o abuso. Sin embargo, necesita varias semanas para hacer efecto y requiere tres dosis diarias. Los pacientes que antes eran sensibles a una benzodiazepina es poco probable que evaluaran la buspirona como igualmente efectiva, pero los pacientes con lesiones cerebrales o demencia que presentan síntomas de ansiedad y / o agitación pueden responder bien a este agente.

65

- 5 La administración de benzodiazepinas a pacientes geriátricos requiere precauciones especiales. Estos pacientes aumentan la absorción del fármaco; disminuyen el metabolismo hepático, unión a proteínas, y excreción renal; y aumento del volumen de distribución. Estos factores, junto con la probable presencia de enfermedades médicas comórbidas y medicamentos, incrementan drásticamente la probabilidad de toxicidad. El retraso psicomotor yatrógeno puede dar lugar a caídas y fracturas, estados de confusión, o accidentes de tráfico. Si se utilizan los agentes de esta clase se debería de comenzar con la dosis más baja posible, y los efectos deben ser vigilados estrechamente. Las benzodiazepinas también están contraindicadas en el embarazo y la lactancia.
- 10 Los anticonvulsivantes con propiedades GABAérgicas pueden ser eficaces también contra la ansiedad. Gabapentic, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex, han mostrado algún beneficio en diversos síndromes relacionados con la ansiedad. Los agentes que se dirigen selectivamente a los subtipos de receptores de GABA_A se encuentran actualmente en desarrollo; y se espera que estos carezcan de propiedades sedantes, de alteración de la memoria, y adictivas de las benzodiazepinas.
- 15 **El trastorno de pánico** se define por la presencia de ataques de pánico recurrentes e impredecibles, que son episodios distintos de miedo y malestar intensos asociados a una variedad de síntomas físicos, incluyendo palpitaciones, sudoración, temblores, sensaciones de ahogo, dolor torácico, mareos, y temor a una desgracia inminente o a morir. Las parestesias, malestar gastrointestinal, y sensaciones de irrealidad también son comunes. Los criterios diagnósticos también requieren al menos 1 mes de preocupación o preocupación por los ataques o un cambio en el comportamiento relacionado con ellos. La prevalencia de vida del trastorno de pánico es del 1 al 3 %.
- 20 Los ataques de pánico tienen comienzo de modo repentino, se desarrollan a los 10 min y generalmente se resuelven en el lapso de una hora, y se producen de manera inesperada. La frecuencia y la intensidad de los ataques de pánico varía, oscilando entre una vez por semana hasta un cúmulo de ataques separados por meses de bienestar. El primer ataque sucede fuera del hogar, y normalmente suele comenzar en el final de la adolescencia en el comienzo de la edad adulta. Con el tiempo, algunos individuos desarrollan ansiedad de anticipación y se traduce en un miedo generalizado y una evitación progresiva de lugares o situaciones en las que podría repetirse un ataque de pánico. La *agorafobia*, común en los pacientes con trastorno de pánico, es un miedo irracional adquirido a hallarse en un lugar donde en el que uno puede sentirse atrapado o ser incapaz de escapar. Normalmente, hace que el paciente limite de forma progresiva la forma de vida y, en un sentido literal, la geografía. A menudo, los pacientes se avergüenzan por estar confinados en el hogar y depender de la compañía de terceros para salir a la calle y omiten esta información; por lo tanto los médicos no podrán reconocer el síndrome si no se hace un interrogatorio directo.
- 25 Los objetivos alcanzables del tratamiento consisten en reducir la frecuencia de los ataques de pánico y aminorar su intensidad. La pieza fundamental del tratamiento farmacológico son los antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) imipramina y clomipramina resultan beneficiosos en el 75 al 90 % de los pacientes con trastorno de pánico. Al principio se administran dosis bajas (por ejemplo, 10 a 25 mg / día) para evitar el aumento de la ansiedad transitoria asociado con niveles aumentados de monoaminas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) son igualmente eficaces y carecen de los efectos adversos de los TCAs. La dosis inicial de SSRI debe ser entre la tercera parte y la mitad de su dosis antidepresiva habitual (por ejemplo, 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina).
- 30 Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI) son también eficaces y pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes que tienen características comórbidas de depresión atípica (es decir, hipersomnio y ganancia de peso). Sin embargo, el insomnio, la hipotensión ortostática, y la necesidad de seguir una dieta baja en tiramina (evitando el queso y el vino) han limitado su utilización. Los antidepresivos suelen tardar entre 2 y 6 semanas en producir efecto, y las dosis pueden necesitar ajustarse en base a la respuesta clínica.
- 35 La característica fundamental de los **trastornos fóbicos** es un miedo intenso y persistente a objetos o situaciones, la exposición a ellos provoca una reacción de ansiedad inmediata. El paciente evita el estímulo fóbico, y esta evitación suele deteriorar el funcionamiento profesional o social. Los ataques de pánico pueden ser desencadenados por el estímulo fóbico o aparecer espontáneamente. Al contrario de los pacientes con otros trastornos de ansiedad, los individuos con fobias suelen desarrollar ansiedad solo en situaciones específicas. Las fobias más frecuentes incluyen miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), miedo a la sangre, y miedo a volar. **La fobia social, también conocida como trastorno de ansiedad social**, se caracteriza por un miedo específico a situaciones sociales o a actividades en las que el individuo se ve expuesto a desconocidos o a su posible examen y evaluación por otros.
- 40 Los ejemplos incluyen mantener una conversación en una fiesta, utilizar baños públicos, y conocer extraños. En cada caso, el individuo afectado es consciente de que el temor experimentado es excesivo e irracional dadas las circunstancias. El contenido específico de una fobia puede variar según el sexo, origen étnico y los límites culturales. Los trastornos fóbicos son frecuentes, afectando a ~ 10 % de la población.
- 45 Los MAOI alivian la fobia social independientemente de su actividad antidepresiva, y parece que los SSRI son igualmente eficaces. Las benzodiazepinas pueden ser útiles para reducir la evasión temerosa, pero el carácter crónico de los trastornos fóbicos limita su utilidad.
- 50 Los pacientes también pueden desarrollar **ansiedad después de la exposición a acontecimientos traumáticos extremos** tales como la amenaza de muerte de uno mismo, o lesión o la muerte de un ser querido. La reacción puede producirse poco después del trauma (*trastorno de estrés agudo*) o retrasarse y presentarse en forma de
- 55
- 60
- 65

episodios recidivantes (PTSD). En ambos síndromes, los individuos experimentan síntomas asociados de distanciamiento y pérdida de la capacidad de la respuesta emocional. El paciente puede sentirse despersonalizado e incapaz de recordar aspectos específicos del trauma, aunque normalmente la experimenta de nuevo mediante pensamientos intrusivos, sueños o escenas retrospectivas, especialmente cuando las señales del acontecimiento original están presentes. Los pacientes a menudo evitan activamente los estímulos que precipitan el recuerdo del trauma y presentan un aumento resultante en las respuestas de vigilancia, alerta y sobresalto. Los pacientes con trastornos de estrés se encuentran en riesgo de presentar otros trastornos relacionados con la ansiedad, estado de ánimo, y abuso de sustancias (en especial alcohol). Entre el 5 y el 10 % de los estadounidenses satisfacen los criterios de PTSD en algún momento de su vida, siendo las mujeres más propensas a ser afectadas que los hombres. Los factores de riesgo para el desarrollo de PTSD incluyen antecedentes psiquiátricos y rasgos neuróticos acusados de la personalidad y extroversión.

Las reacciones agudas de estrés por lo común son autolimitadas, y el tratamiento generalmente implica el uso breve de benzodiazepinas y la psicoterapia de apoyo / expresión. Sin embargo, la naturaleza crónica y recurrente del PTSD, requiere un enfoque más complejo que emplea farmacoterapia y terapia conductual. El PTSD está altamente correlacionado con síntomas de disociación peritraumática y el desarrollo de un trastorno agudo de estrés en el momento del trauma. Antidepresivos tricíclicos como imipramina y amitriptilina, el MAOI fenelzina y los SSRI (fluoxetina, sertralina, citalopram, paroxetina) pueden reducir la ansiedad, los síntomas de intrusión, y las conductas de evitación, como ocurre con la prazosina, un antagonista α_1 . La trazodona, un antidepresivo sedante, se utiliza con frecuencia en la noche para combatir el insomnio (50 a 150 mg al acostarse). La carbamazepina, ácido valproico y alprazolam también han producido independientemente mejoría en ensayos no controlados.

El trastorno obsesivo - compulsivo (OCD) se caracteriza por ideas obsesivas y comportamientos compulsivos que alteran la función de la persona en sus labores cotidianas. Es frecuente los temores de contaminación y los gérmenes, como son el lavado de manos, conductas de recuento, y revisiones repetitivas de acciones de comprobación como la de verificar si cerrado la puerta. El grado en que el trastorno interfiere en el individuo es variable, pero en todos los casos las conductas obsesivocompulsivas consumen > 1 h / día, y se llevan a cabo para aliviar la ansiedad provocada por el temor central. Los pacientes suelen ocultar sus síntomas, por lo general porque sienten vergüenza por el contenido de sus ideas o la naturaleza de sus actos. Los médicos deben plantear preguntas específicas en cuanto a ideas y comportamientos recurrentes y, sobre todo si existen indicios físicos como irritación o enrojecimiento de las manos o zonas sin cabello (por tricotilomanía repetitiva). Son comunes las condiciones comórbidas, siendo lo más frecuente la ansiedad y trastornos relacionados, otros trastornos de ansiedad, trastornos de alimentación, y tics. El OCD tiene prevalencia de por vida de 2 a 3 % a nivel mundial. Suele comenzar de manera gradual, en la edad adulta temprana, pero no es raro que se inicie en la niñez. El trastorno por lo general tiene un curso creciente y decreciente, pero en algunos casos puede mostrar un deterioro constante en el funcionamiento psicosocial.

Están aprobadas la clomipramina, fluoxetina y fluvoxamina para el tratamiento del OCD. La clomipramina es un TCA que con frecuencia resulta poco tolerada debido a efectos secundarios anticolinérgicos y sedantes en las dosis necesarias para tratar la enfermedad (150 a 250 mg / día). Su eficacia en el OCD no está relacionada con su actividad antidepresiva. La fluoxetina (40 a 60 mg / día) y la fluvoxamina (100 a 300 mg / día) son tan eficaces como la clomipramina y tienen un perfil más benigno de efectos secundarios. Apenas el 50 al 60 % de los pacientes con OCD muestran una mejoría adecuada con la sola farmacoterapia. En los casos resistentes al tratamiento, puede ser beneficioso el aumento con otros agentes serotoninérgicos, tales como la buspirona, o un neuroléptico o una benzodiazepina. Cuando se logra una respuesta terapéutica, suele indicarse la terapia de mantenimiento de larga duración. Además, para muchas personas, sobre todo las que destinan mucho tiempo a las compulsiones, la terapia conductual dará lugar a una mejoría como la proporcionada por la medicación. Técnicas eficaces incluyen el aumento progresivo de la exposición a situaciones de estrés, y la posesión de un diario para aclarar los factores de estrés, y las tareas para sustituir las conductas compulsivas por nuevas actividades.

(Harrison's Online @ www.accessmedicine.com, 10 de octubre de 2006).

El documento WO2007 / 075751 describe el uso de los compuestos reivindicados actualmente en el tratamiento de la depresión.

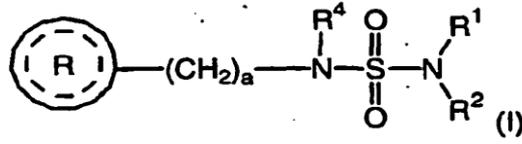
El documento WO2007 / 075717 describe el uso de los compuestos reivindicados actualmente en el tratamiento para el abuso y adicción de sustancias.

Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para la ansiedad y trastornos relacionados.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de manía y/o trastorno bipolar que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)

5



10 en la que

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

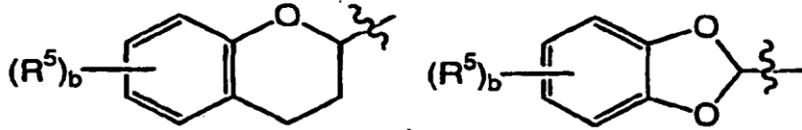
15



20

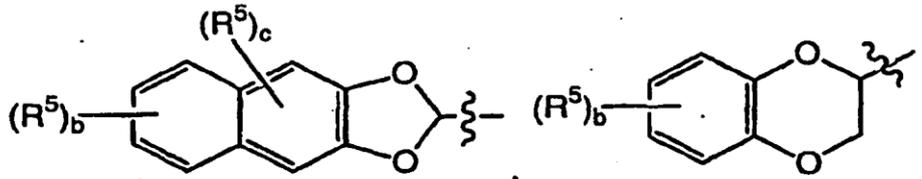
se selecciona del grupo que consiste en

25



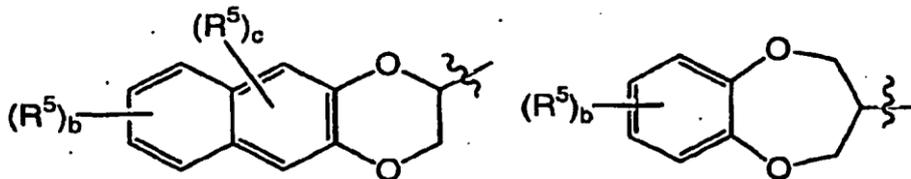
30

35



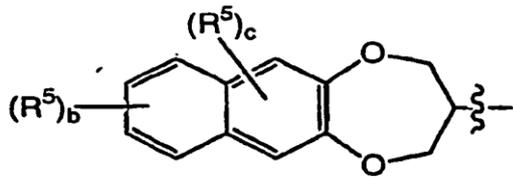
40

45



50

55



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;

60

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

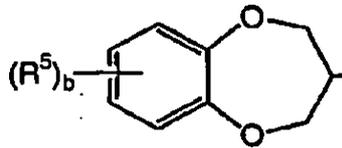
65

5



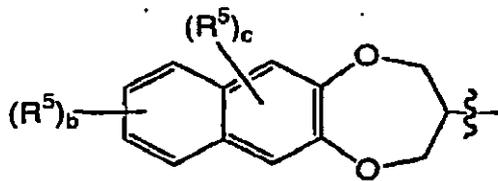
10 es

15



20 o

25



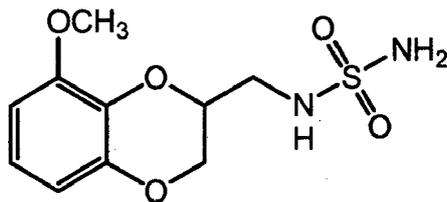
entonces a es 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

La presente invención se dirige además a un método para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados que comprenden la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II)

35

40



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados que comprenden la administración a un sujeto en necesidad del mismo una terapia conjunta con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente ansiolítico y un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) como se define en el presente documento.

50

Ejemplos de la invención son métodos de tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social, fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, y trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

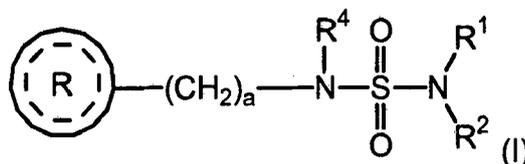
55

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

60

La presente invención se refiere al tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

5

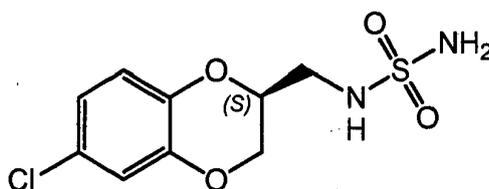


10

a, R^1 , R^2 y R^4 son tal y como se definen en la presente. La presente invención se refiere además al tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) junto con al menos un ansiolítico.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es el Compuesto # 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto de la siguiente estructura

15



20

(Compuesto # 8)

25

también conocido como (2S) - (-) - N - (6 - cloro - 2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 2 - ilmetil) sulfamida.

30

Tal como se utiliza en este documento, los términos "**trastornos de ansiedad y relacionados**" y "**trastorno de ansiedad o relacionado**" deberían definirse para incluir los trastornos de ansiedad y relacionados, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad debido a la condición médica general, el trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias y trastorno diferente de ansiedad no especificado (ya que estas condiciones se describen por sus criterios diagnósticos, como se indica en el *Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales*, 4ª edición, revisión del texto, Asociación estadounidense de psiquiatría, 2000, incorporado en la presente como referencia). Preferiblemente, el trastorno de ansiedad o relacionada se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo - compulsivo. Más preferiblemente, la trastorno de ansiedad y relacionado es un trastorno de ansiedad generalizada.

35

40

Tal como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**ansiolítico**" se referirá a cualquier agente farmacéutico, que puede ser utilizado para tratar la ansiedad o unos trastornos relacionados, o los síntomas de ansiedad o un trastorno relacionado. El término "ansiolítico" incluye, además, pero no se limita a, cualquier agente farmacéutico aprobado por la FDA u otra agencia reguladora para el tratamiento de trastorno de ansiedad o relacionado. Un experto en la técnica puede identificar fácilmente tales agentes farmacéuticos consultando el sitio (s) web, referencias farmacéuticas (como referencia en el vademecum *Physician's Desk Reference*) y / o publicaciones de la FDA u otra agencia reguladora. Además, un experto en la técnica será capaz de determinar fácilmente los niveles de dosificación recomendados para fármacos ansiolíticos conocidos y / o comercializados mediante la consulta de referencias apropiadas, tales como prospectos de fármacos, normas de la FDA, el vademecum *Physician's Desk Reference*, y similares.

45

50

Los ejemplos adecuados de ansiolíticos incluyen, pero no se limitan a las benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica selectiva, antagonistas de los receptores de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonista de los receptores de dopamina (preferiblemente, antagonistas del receptor de dopamina D1, D2 y / o D3), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CFR), inhibidores de CRF de la monoaminooxidasa (MAO), agonistas 5HT_{1a}, antagonistas adrenérgicos alfa 2, agonistas GABA_A, antagonistas GABA_B, agonistas de cannabinoides (preferiblemente, agonistas del receptor CB1), antagonistas de neuroquinina (preferiblemente, antagonistas del receptor NK1), antagonistas de opioides kappa, agonistas del receptor opioide de tipo - 1 (ORL-1) (también conocidos como agonistas del péptido nociceptina / orfanina FQ (NOP), y similares. Preferiblemente, el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica selectiva.

55

60

En una realización de la presente invención, el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en benzodiazepinas tales como diazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam, alprazolam, clordiazepam, oxazepam, temazepam y clonazepam; no benzodiazepínico como buspirona; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, y similares; antagonistas de los receptores de serotonina

65

tales como nefazadona, y similares; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina noradrenérgica tales como venlafaxina, milnacipran y similares, 3 - (3 - amino - 2 - (R)- hidroxil - propil) - 1 - (4 - fluoro - fenil) - 8 - (8 - metil - naftalen - 1 - ilmetil) - 1,3,8 - triazaspiro [4.5] decan - 4 - ona, éster de ácido 2 (2 - cloro - fenil) - 2 (S) - hidroxil - etil carbámico (también conocido como carisbamato) y 1 - [7 - (4 - bromo - 2,6 - dimetilfenil) - 2,5 - dimetil - 7H - pirrol [2,3 - d] pirimidina - 4 - il] - 4 - piperidinometanol. Preferiblemente, el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en diazepam, venlafaxina, fluoxetina y pregabalina.

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 al tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una terapia conjunta que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más compuestos ansiolítico seleccionados del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRS) e inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica.

En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una terapia conjunta que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más ansiolíticos seleccionados del grupo que consiste en benzodiazepinas tales como diazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam, alprazolam, clordiazepam, oxazepam, temazepam y clonazepam; no benzodiazepínico como buspirona; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, y similares; antagonistas de los receptores de serotonina tales como nefazadona, y similares; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina noradrenérgica tales como venlafaxina, milnacipran y similares, 3 - (3 - amino - 2 - (R) - hidroxil - propil) - 1 - (4 - fluoro - fenil) - 8 - (8 - metil - naftalen - 1 - ilmetil) - 1,3,8 - triazaspiro [4.5] decan - 4 - ona, éster de ácido 2 (2 - cloro - fenil) - 2 (S) - hidroxil - etil carbámico (también conocido como carisbamato) y 1 - [7 - (4 - bromo - 2,6 - dimetilfenil) - 2,5 - dimetil - 7H - pirrol [2,3 - d] pirimidina - 4 - il] - 4 - piperidinometanol.

Preferiblemente, uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se administran como terapia conjunta con uno o más ansiolíticos seleccionados del grupo que consiste en diazepam, venlafaxina, fluoxetina y pregabalina.

En una realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una terapia conjunta que comprende el Compuesto # 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más compuestos ansiolíticos seleccionados del grupo formado por benzodiazepinas, inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica.

En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una terapia conjunta que comprende el Compuesto # 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ansiolíticos seleccionados del grupo formado por benzodiazepinas, tales como diazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam, alprazolam, clorodiazepam, oxazepam, temazepam y clonazepam; no benzodiazepínico como buspirona; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, y similares; antagonistas de los receptores de serotonina tales como nefazadona, y similares; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina noradrenérgica tales como venlafaxina, milnacipran y similares, 3 - (3 - amino - 2 - (R) - hidroxil - propil) - 1 - (4 - fluoro - fenil) - 8 - (8 - metil - naftalen - 1 - ilmetil) - 1,3,8 - triazaspiro [4.5] decan - 4 - ona, éster de ácido 2 (2 - cloro - fenil) - 2 (S) - hidroxil - etil carbámico (también conocido como carisbamato) y 1 - [7 - (4 - bromo - 2,6 - dimetilfenil) - 2,5 - dimetil - 7H - pirrol [2,3 - d] pirimidina - 4 - il] - 4 - piperidinemetanol.

Preferiblemente, el Compuesto # 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como terapia conjunta con uno o más ansiolíticos seleccionados del grupo que consiste en diazepam, venlafaxina, fluoxetina y pregabalina.

En una realización de la presente invención R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o R^1 y R^2 son cada uno metilo.

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

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

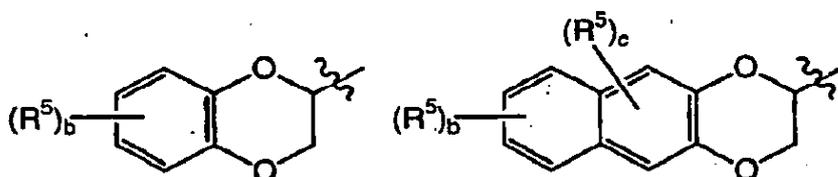
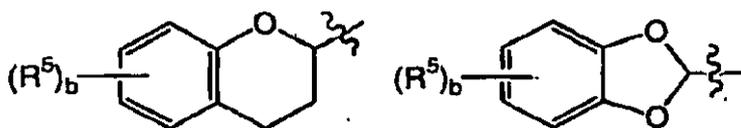
En una realización de la presente invención a es 1.

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

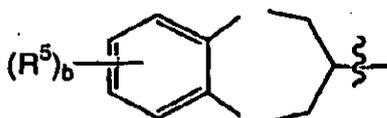
En una realización de la presente invención,



se selecciona del grupo que consiste en



y



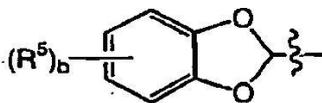
En otra realización de la presente invención,

5

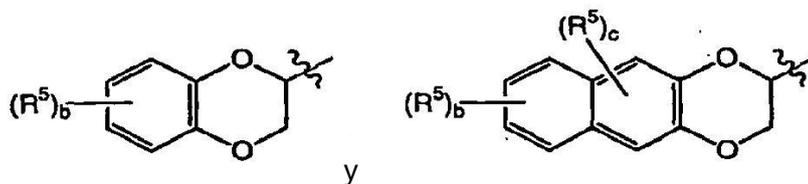


se selecciona del grupo que consiste en

10



15



20

y

En una realización de la presente invención,

25



30

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,

35

40



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,

45

50



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).

55

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

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

60

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%.

65

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 ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metilbenzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H

Tabla 2: Compuestos Adicionales de la Presente Invención

ID N.º:		Estereo	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonyl-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonyl-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.

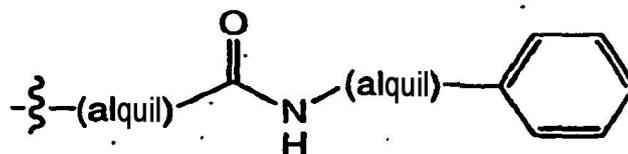
Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "alcoxi" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxilo y n-hexiloxi.

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

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

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
5	DCM	Diclorometano
	DIPEA o DIEA =	Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	Etilcarbodiimida
	Et ₃ N o TEA =	Trietilamina
15	Et ₂ O =	Dietiléter
	EA o EtaAc =	Acetato de etilo
20	EtOH	Etanol
	IPA =	2-propanol
	Hept =	Heptano
25	HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC =	Cromatografía Líquida de Alta Presión
	LAH =	Hidruro de Litio Aluminio
30	M o MeOH =	Metanol
	RMN =	Resonancia Magnética Nuclear
	Pd-C =	Paladio en Catalizador de Carbono
35	RP HPLC =	Cromatografía Líquida de Alta Presión en Fase Reversa
	TA o ta =	Temperatura ambiente
40	TEA =	Trietilamina
	TFA =	Ácido Trifluoroacético
	THF =	Tetrahidrofurano
45	TLC =	Cromatografía en Capa Fina

50 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.

55 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:

60

65

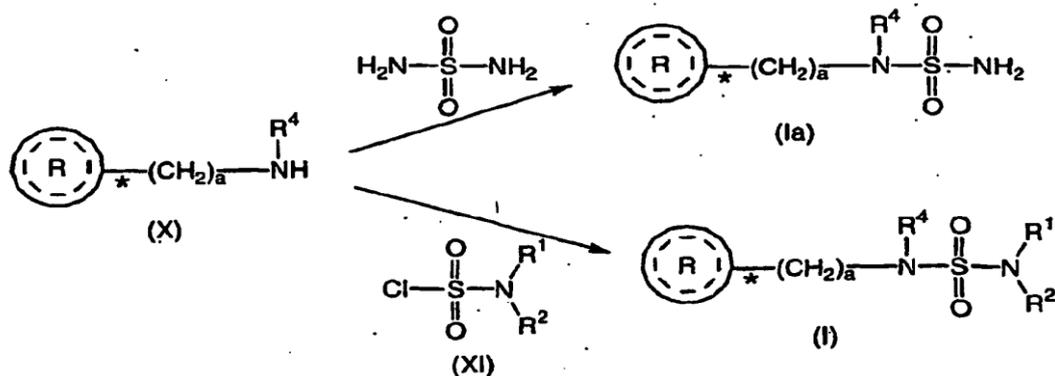
acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina,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

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

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-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, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietyl)-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).

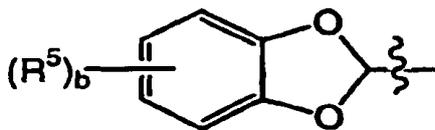
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina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

Los compuestos de fórmula (X) en la que



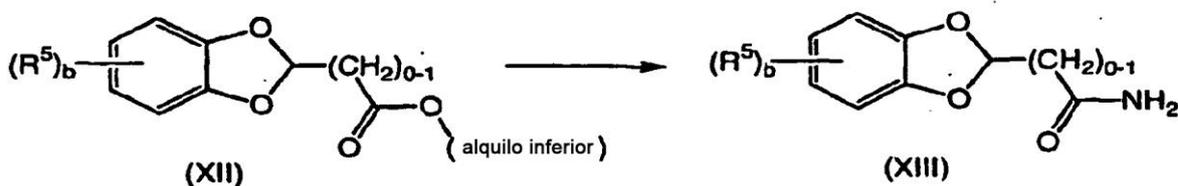
es

5



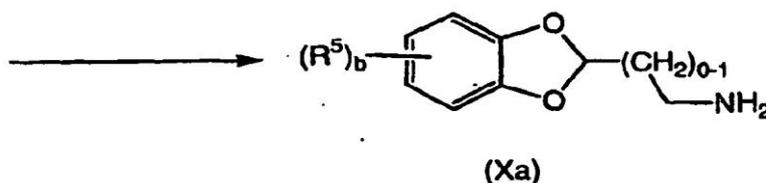
se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 2.

10



15

20



25

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 NH_4OH , un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

30

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).

35

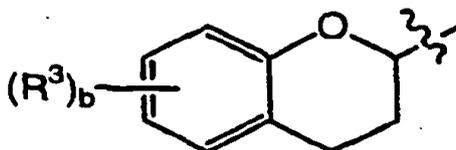
Los compuestos de fórmula (X) en la que

40



se selecciona de

45



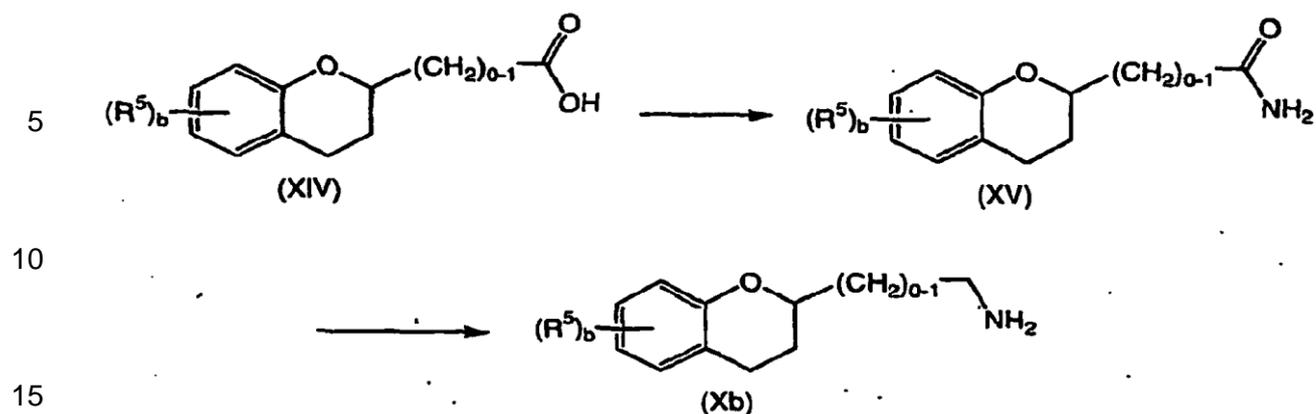
50

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

55

60

65



Esquema 3

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

25 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).

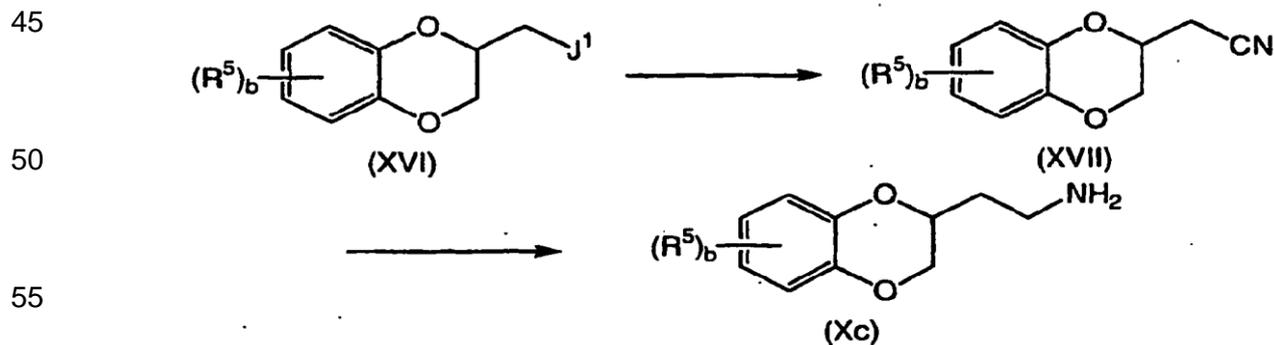
Los compuestos de fórmula (X) en la que



35 se selecciona de:



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



Esquema 4

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

65 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

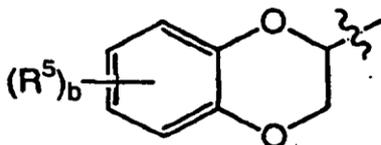
5



10

se selecciona de

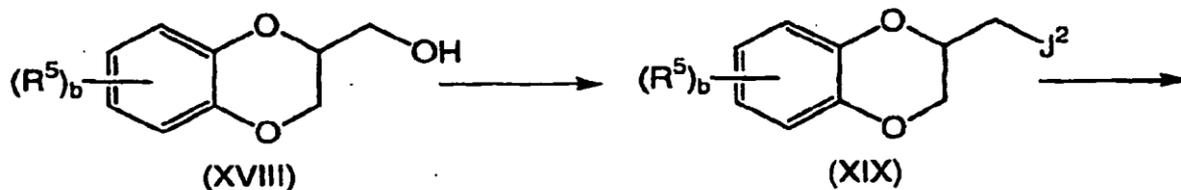
15



20

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

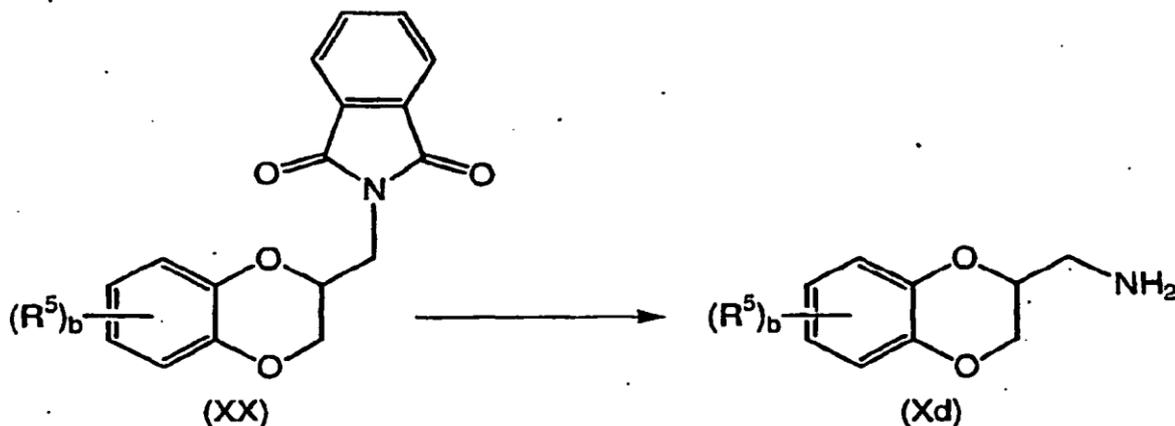
25



30

35

40



45

Esquema 5

50

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

55

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).

60

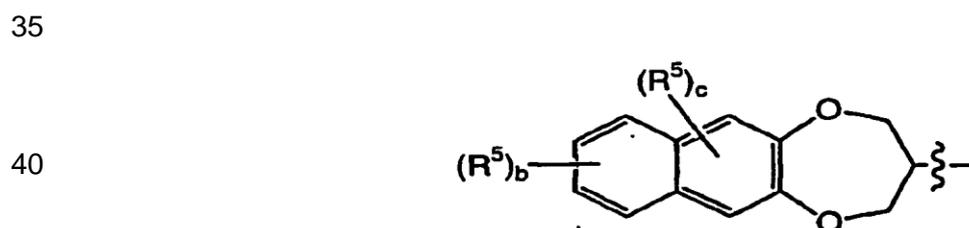
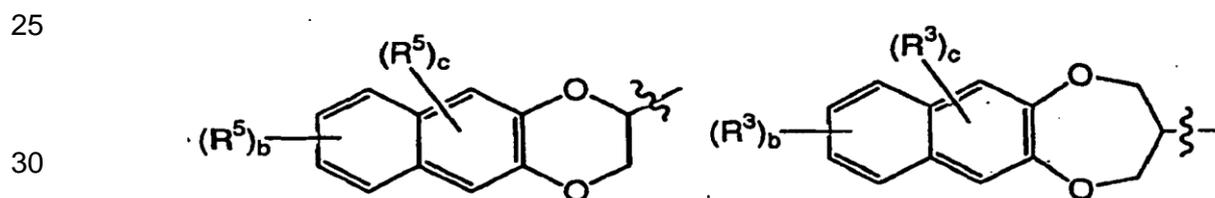
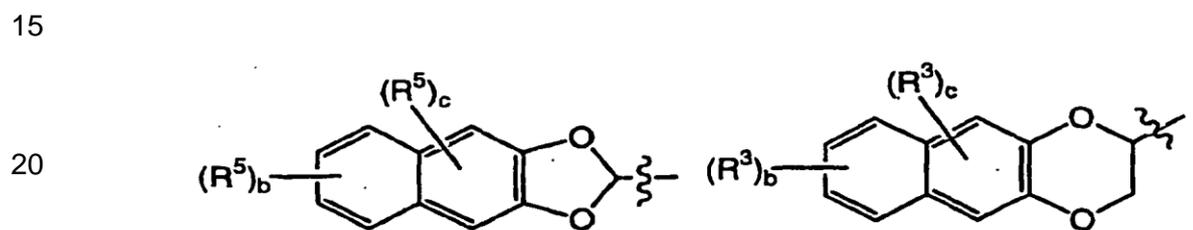
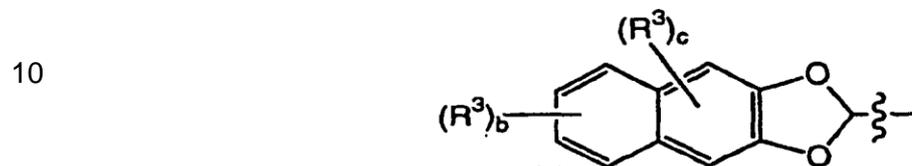
El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como etanol y metanol, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de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

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

65



5 se selecciona de



45 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.

50 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.

55 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.

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

65

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 cacahuate, 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 procedimiento de tratar depresión descrito en la presente invención se puede llevar a cabo también usando una composición farmacéutica que comprende cualesquiera de los compuestos según se definen en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto y puede estar constituida dentro de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen necesariamente excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos ovalados, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación regulada y de liberación sostenida), gránulos y polvos y formulaciones líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.
- Ventajosamente, los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces diariamente. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches de piel transdérmicos bien conocidos por aquellos de habilidad normal en esa técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transversal, la administración de dosificación será, por supuesto, más continua que intermitente por todo el régimen de dosificación. Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol y agua. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados estimados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana.
- Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizadas tales como las gomas sintéticas o naturales, por ejemplo goma de tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa. Para administración parenteral, se desean suspensiones estériles y soluciones.
- Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.
- Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que se necesita tratamiento de depresión.
- La dosificación diaria de los productos puede variarse por encima de un amplio intervalo desde 0,01 hasta 200 mg/kg por ser humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratarse. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente, desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se

pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

5 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.

10 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.

15 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.

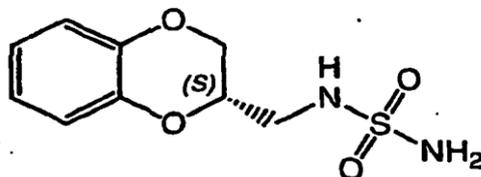
20 Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se desean y no se interpretarán para limitar en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Ejemplo 1

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

25

30



35

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.

40

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).

45

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.

50

EM (IEP): 180,1 (M+H⁺).

55

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).

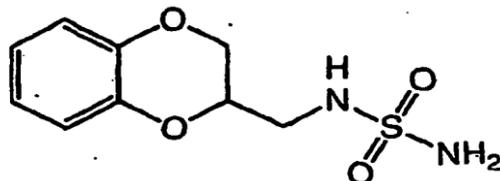
60

((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⁺).

65

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

pf: 97,5 - 98,5°C

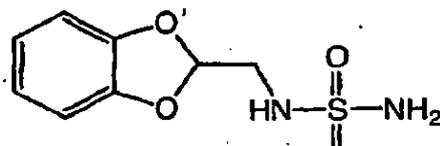
Análisis Elemental:

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

Análisis Elemental:

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

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (da s, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H).

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 MgSO_4 , se concentró a un sólido marrón y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un sólido incoloro.

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

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

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

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,99 (s, ancho, 1H), 7,72 (s, ancho, 1H), 6,94 (m, 2H) 6,86 (m, 2H), 6,30 (s, 1H). Se disolvió amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml). Se añadió lentamente hidruro de litio aluminio (LAH, 1M en THF, 39,5 ml; 39,5 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua destilada destruyendo el LAH en exceso. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó

proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 152,1 (M+H⁺).

5 RMN de ¹H (CDCl₃), δ: 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J= 4 Hz, 1H), 3,13 (d, J= 4 Hz, 2H).

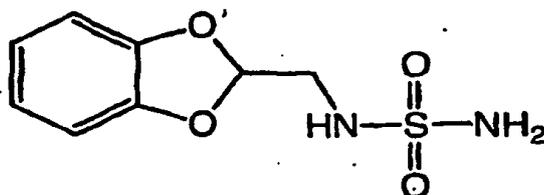
C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) se combinaron en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona al 2% a 10% en diclorometano) proporcionando el compuesto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

EM (IEP): 230,0 (M+H⁺).

15 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)



20 Se agitaron catecol (13,2 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (16,6 g, 0,12 mol) en DMF (250 ml) y se añadió 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 El sólido blanco pulverulento se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 1 N a pH 1,0 y se agitó durante 15 min. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (desecho sólido) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se fraccionó entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH -10:1) proporcionando un aceite. Una parte del aceite (4,82 g, 29 mmol) en 2-propanol (250 ml) se trató con HCl 1 N (30 ml) y se calentó en baño de vapor hasta que se hizo homogéneo y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se enfrió en hielo durante 2 h. Un sólido escamoso blanco (la sal de HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) se filtró aparte y después se recristalizó de nuevo a partir de 2-propanol proporcionando un sólido blanco.

60 [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.

65 [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.

5 pf 102-103°C.

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

10 RMN de ^1H (DMSO-d₆) 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).

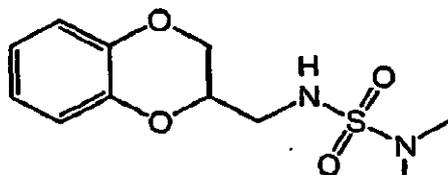
Análisis Elemental:

15 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.

20 Ejemplo 5

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



30 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,52 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) y se enfriaron en un baño de hielo según se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo (1,44 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se enfrió después durante 3 horas con enfriamiento continuo. La mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo y agua y la solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:Heptano -1:1) proporcionando un sólido blanco, que se recristalizó (acetato de etilo/Hexano) proporcionando el compuesto del título como un sólido flocular blanco.

35 pf 76-78°C

40 EM 273 (MH⁺).

Análisis Elemental:

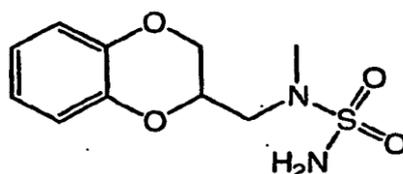
45 Anal. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78.

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

50 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).

55 Ejemplo 6

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



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

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

pf 97-98°C.

EM 257 (M⁺).

Análisis Elemental:

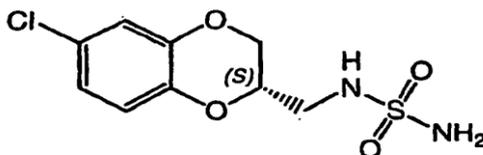
Anal. Calc.: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

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

[α]_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⁺).

[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.

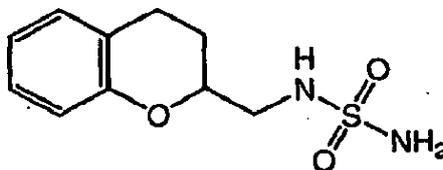
El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol-10:1 proporcionando (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida 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 dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (2,26 ml, 33,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó 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-ilmetilamina como una amina aceitosa.

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

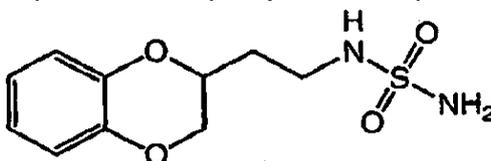
Análisis Elemental:

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 recrystalizó 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).

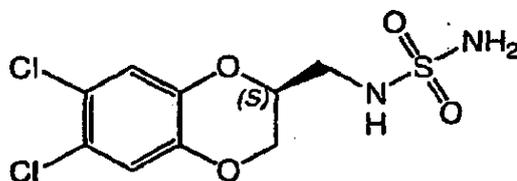
Análisis Elemental:

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 de ¹H (DMSO-d₆): 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).

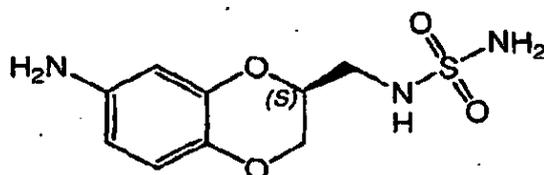
Análisis Elemental:

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

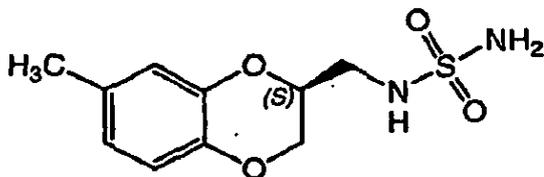
(2S)-(-)-N-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 36)



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 recrystalizó 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**Laberinto en cruz elevado, ratón (EPM)**

El ensayo de EPM *in vivo* se utiliza para determinar si un compuesto de prueba posee actividad ansiolítica (anti - ansiedad). Los roedores evitan los espacios abiertos (en el caso del aparato de ensayo, los brazos abiertos de un laberinto elevado). Los compuestos que tienen actividad anti - ansiedad aumentan la actividad exploratoria de los roedores en los brazos abiertos del laberinto elevado. El ensayo de EPM se ha ejecutado de acuerdo con el procedimiento descrito por Handley y Mithani (Naunyn. Schmied. Arch. Pharmacol., 327, 1 - 5, 1984).

Al comienzo de los experimentos, se obtuvieron ratones macho Rj: NMRI, de 20 - 30 g de peso (rango máximo por experimento = 5 g), de Elevage Janvier, 53940 Le Genest - Saint - Isle, Francia y se utilizaron en el ensayo. Los animales fueron entregados al laboratorio al menos 5 días antes de los experimentos durante los cuales fueron aclimatados a las condiciones del laboratorio. Los ratones se alojaron en grupos de 10 en jaulas Macrolon (25 x 19 x 13 cm) en lecho de madera (Litalabo - SPPS, 95100 Argenteuil, Francia) con acceso libre a comida (Código 113 - SAFE, 89290 Augy, Francia) y agua hasta que se analizaron (o según se indique lo contrario). La casa de los animales se mantuvo con iluminación artificial (12 horas) 07: 00 - 19: 00 a una temperatura ambiente controlada de 21 ± 3 °C, y una humedad relativa entre el 30 - 80 %.

El laberinto en cruz elevado constaba de 4 brazos de igual longitud y anchura (14 x 5 cm) dispuestos en forma de un signo más (+). Dos brazos opuestos se cercaron con paredes de 12 cm de alto (brazos cerrados). Los otros 2 brazos no tenían paredes (brazos abiertos). El laberinto se elevó a 56 cm por encima del suelo. Se colocó un ratón en el centro del laberinto en cruz y se le dejó explorar el laberinto durante 5 minutos. Se registró el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados y el tiempo empleado en los brazos abiertos. Se utilizaron diez (10) ratones para cada grupo de estudio. La prueba se realizó a ciegas.

Se evaluó el compuesto # 8 en 30 mg / kg, 60 mg / kg y 120 mg / kg de dosis, administrada por vía oral (p.o.) 60 minutos antes de la prueba, y se comparó con un grupo control de vehículo. El Compuesto # 8 se homogeneizó y se dispersó utilizando un mortero y mano en 0,2 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en agua destilada, que se sirvió como el vehículo. Como control positivo, Clobazam (16 mg / kg p.o), se administró en las mismas condiciones experimentales. Clobazam como comprimidos URBANYL® (16 mg / kg p.o) se dispersaron en 0,2 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en agua destilada para la administración. Por tanto, cada experimento incluyó 5 grupos de estudio de 10 ratones cada uno.

Los datos fueron analizados mediante la comparación de los grupos tratados con el compuesto # 8 con los grupos tratados con el control del vehículo utilizando pruebas t de Student no apareado. Los resultados (incluyendo el tiempo de media, % de cambio del control y la prueba t de Student valor p) se enumeran en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Efecto del Compuesto # 8 en EPM

	Número de entradas en los brazos abiertos		Tiempo en los brazos abiertos (seg)		Número de entradas en los brazos cerrados	
	Media ± S.E.M	% de cambio	Media ± S.E.M	% de cambio	Media ± S.E.M	% de cambio
Vehículo	2,6 ± 0,4	-	18,0 ± 2,9	-	7,5 ± 0,5	-
Compuesto # 8 30 mg / kg	3,9 ± 0,7 (NS)	+50 %	44,6 ± 8,0 (**)	+148 %	8,5 ± 0,9 (NS)	+13 %
Compuesto # 8 60 mg / kg	5,9 ± 1,0 (**)	+127 %	54,1 ± 10,6 (**)	+201 %	10,3 ± 0,8 (**)	+37 %
Compuesto # 8 120 mg / kg	4.5 ± 0.6 (*)	+73 %	38,6 ± 5,2 (**)	+114 %	10,0 ± 1,1 (*)	+33 %
CLOBAZAM 16 mg / kg	11,7 ± 1,1 (***)	+350 %	120,1 ± 13,1 (***)	+567 %	11,9 ± 1,5 (*)	+59 %

Prueba t de Student: (NS) = no fue estadísticamente significativo;

(*) = $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$

Ejemplo 14

Prueba de cuatro placas, ratón

El ensayo de las cuatro placas *in vivo* se utiliza para determinar si un compuesto de prueba posee actividad ansiolítica (anti - ansiedad). El ensayo de las cuatro placas se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Aron et al (Neuropharmacology, 10, 459 - 469, 1971). En este ensayo, el roedor experimenta una descarga eléctrica al cruzar de una placa a otra. Los ansiolíticos (como las benzodiazepinas) aumentan el número de cruces castigados.

Los animales se colocaron individualmente en una caja de plástico blanco que contiene un suelo que consta de 4 placas metálicas conectadas a un generador de descargas eléctricas (Apelex: Tipo 011346). Al ratón se le dejó explorar libremente durante 15 segundos. Después, cada vez que el ratón cruzó de una placa a otra, recibió una descarga eléctrica débil (2,5 mA, 1,5 s). Se contó el número de cruces castigados durante una prueba de 1 minuto. Se utilizaron diez (10) ratones para cada grupo de estudio. La prueba se realizó a ciegas.

Se evaluó el compuesto # 8 en 30 mg / kg, 60 mg / kg y 120 mg / kg de dosis, administrada por vía oral 60 minutos antes de la prueba, y se comparó con un grupo control de vehículo. El Compuesto # 8 se homogeneizó y se dispersó utilizando un mortero y mano en 0,2 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en agua destilada, que se sirvió como el vehículo. Como control positivo, Clobazam (32 mg / kg p.o), se administró en las mismas condiciones experimentales. Clobazam como comprimidos URBANYL® (32 mg / kg p.o) se dispersaron en 0,2 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en agua destilada para la administración. Por tanto, cada experimento incluyó 5 grupos de estudio de 10 ratones cada uno.

Los datos fueron analizados mediante la comparación de los grupos tratados con el compuesto # 8 con los grupos tratados con el control del vehículo utilizando pruebas t de Student no apareado. Los resultados (incluyendo el tiempo de media, % de cambio del control y la prueba t de Student valor p) se enumeran en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5: efecto del compuesto # 8 en las cuatro placas

5		Número de cruces catigados	
		Media ± S.E.M	% de cambio
	Vehículo	3,9 ± 0,6	-
	Compuesto # 8 30 mg / kg	4,5 ± 0,6 (NS)	+15 %
10	Compuesto # 8 60 mg / kg	4,5 ± 0,3 (NS)	+15 %
	Compuesto # 8 120 mg / kg	6,6 ± 0,6 (**)	+69 %
	CLOBAZAM 32 mg / kg	9,9 ± 1,2 (***)	+ 154 %

15 Prueba t de Student: (NS) = no fue estadísticamente significativo;
 (**) = p < 0,01; (***) = p < 0,001

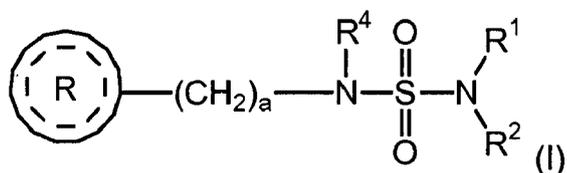
Ejemplo 15

20 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.

25 Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines de ilustración, se comprenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y / o modificaciones que se encuentran en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la ansiedad o un trastorno relacionado, en el que la ansiedad o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico y trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias

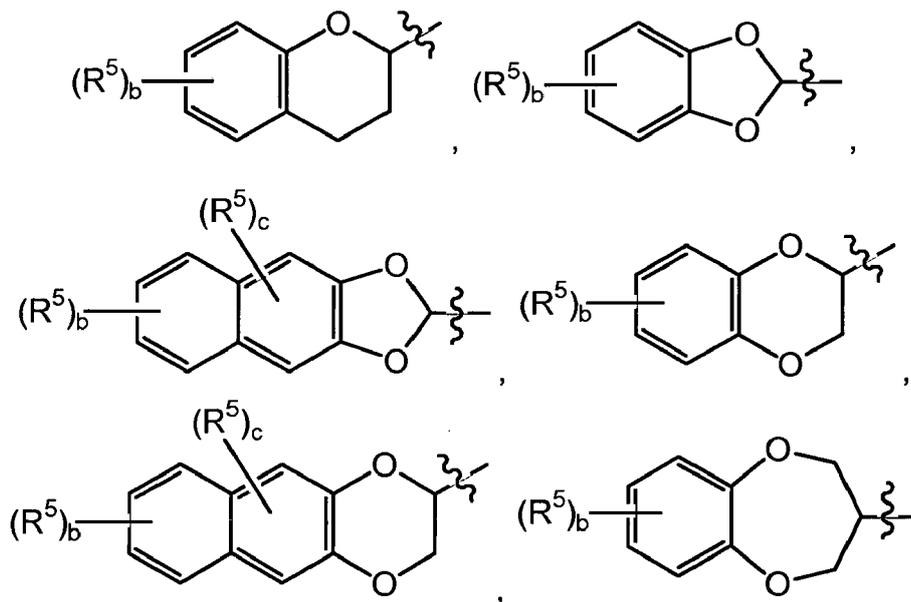


donde

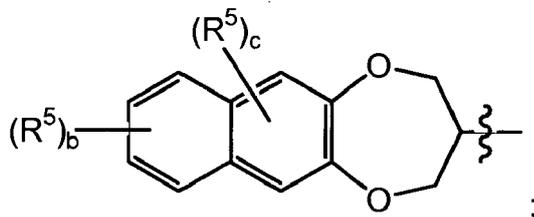
R¹ y R² se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona entre el grupo que consiste en



y



donde b es un número entero de 0 a 4; y en el que c es un número entero de 0 a 2; cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior;

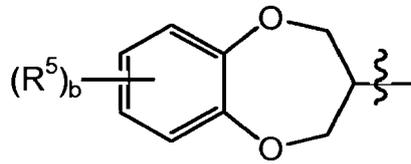
siempre que cuando

5



sea

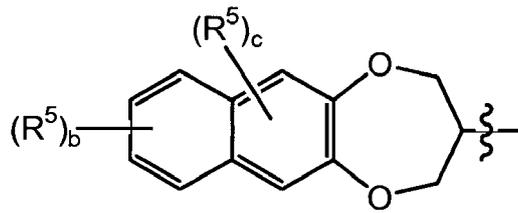
10



15

o

20



25

entonces a es 1;

30

en donde "inferior" cuando se utiliza con "alquilo" significa una composición de cadena de carbono de 1 - 4 átomos de carbono.

2.- El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en el que

35

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

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

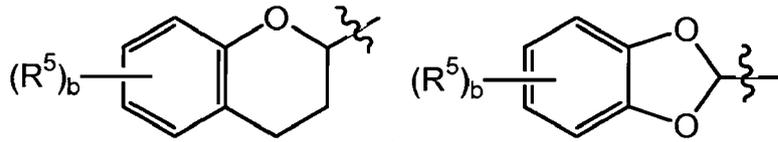
40



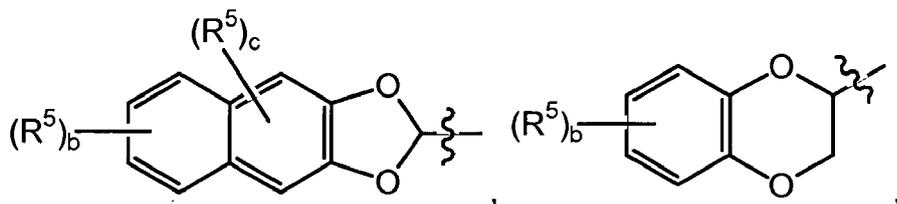
45

se selecciona entre el grupo que consiste en

50

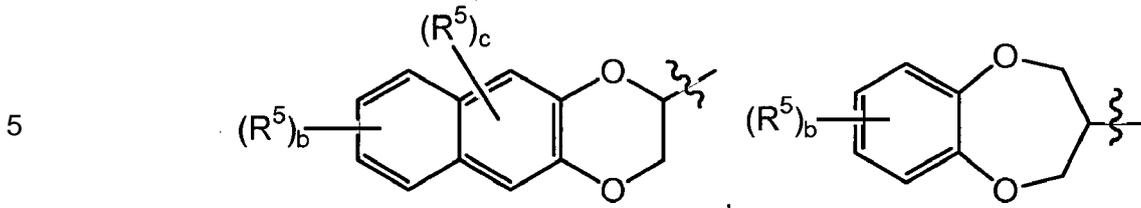


55

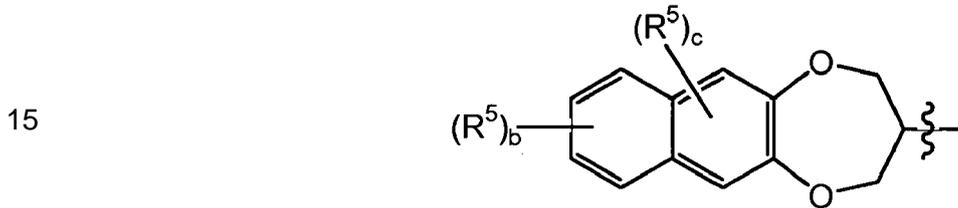


60

65

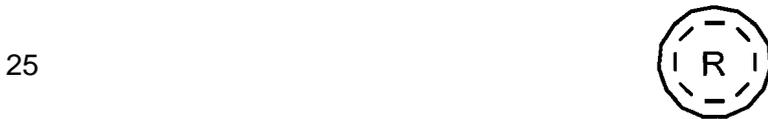


y



20

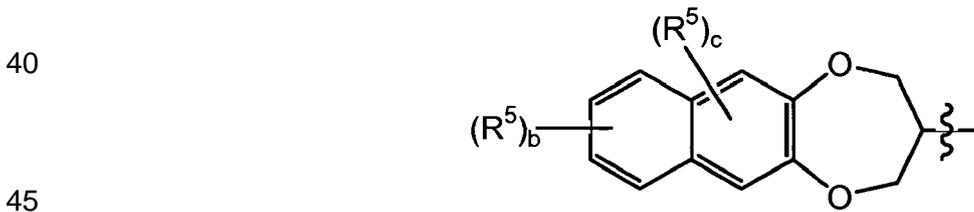
en donde b es un número entero de 0 a 2; y en el que c es un número entero de 0 a 1;
 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior;
 siempre que cuando



sea



o



entonces a es 1;

50

3.- El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en la Reivindicación 2, en el que

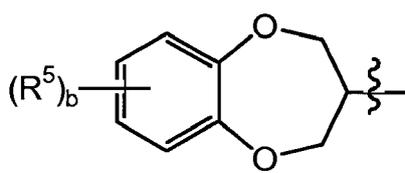
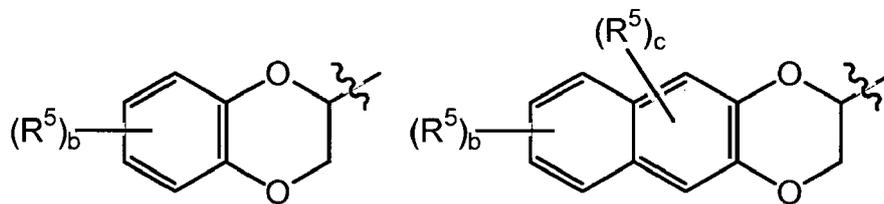
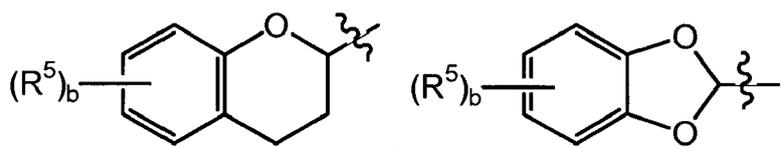
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



60

se selecciona entre el grupo que consiste en

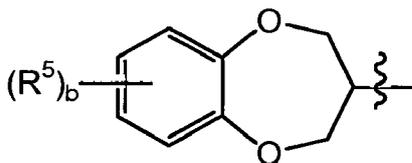
65



25 en donde b es un número entero de 0 a 2; y en el que c es un número entero de 0; cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior; siempre que cuando



35 sea



45 entonces a es 1;

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en la Reivindicación 3, en el que

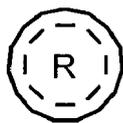
R¹ y R² se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; a es un número entero de 1 a 2;



60 se selecciona del grupo que consiste de 2 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4]dioxinil), 2 - (benzo [1,3]dioxolil), 2 - (3,4 - dihidro - 2H - benzo [1,4] dioxepinil), 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 - clorobenzo [1,3] dioxolil), 2 - (7 - methyl - 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 - dihidrobenzo [1,4] dioxinil), 2 - (2,3 - dihidro - nafto [2,3 b] [1,4] dioxinil) y 2 - (4 - metil - benzo [1,3]dioxolil);

65 siempre que cuando

5



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

10

5.- El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en la Reivindicación 4, en el que

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

15



20

se selecciona del grupo que consiste de 2 (benzo [1,3] dioxolil), 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).

25

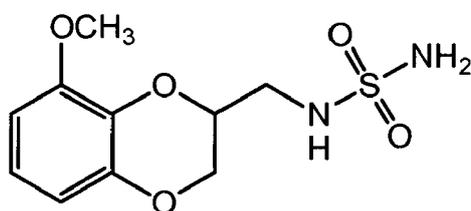
6.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S) - (-) - N - (6 - cloro - 2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 2 - ilmetil) sulfamida; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método de tratamiento de la ansiedad o un trastorno relacionado, en el que la ansiedad o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, social fobia (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico y trastorno de ansiedad inducida por el abuso de sustancias.

30

35

7.- Un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la ansiedad o un trastorno relacionado, en el que la ansiedad o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico y trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias.

40



(III).

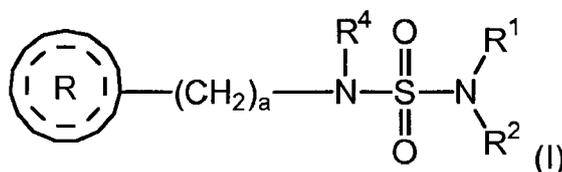
45

50

8.- Al menos un ansiolítico y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en un método para el tratamiento de la ansiedad o un trastorno relacionado, en el que se selecciona la ansiedad o trastorno relacionado entre el grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de pánico y trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias.

55

60



(I)

65

donde
R¹ y R² se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

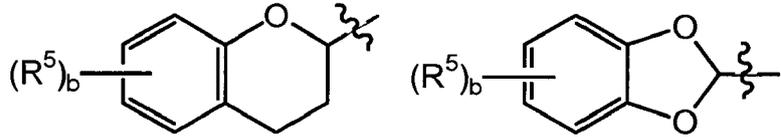
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

5



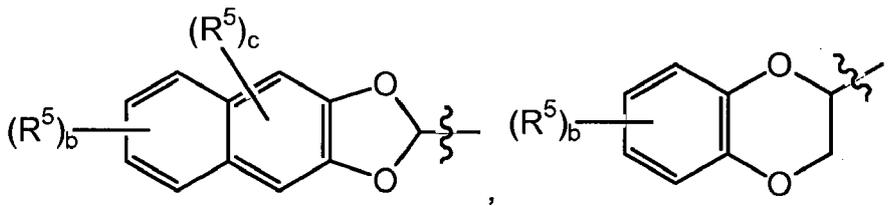
se selecciona entre el grupo que consiste en

10



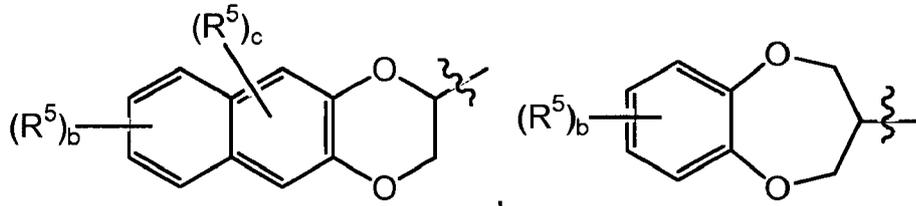
15

20



25

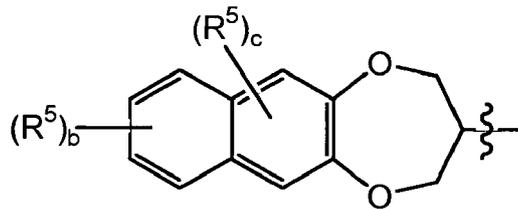
30



35

y

40



45

en donde b es un número entero de 0 a 4; y en el que c es un número entero de 0 a 2;
cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior;
siempre que cuando

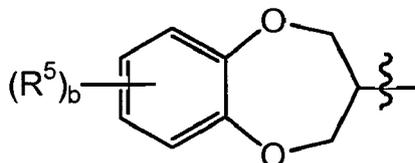
50



55

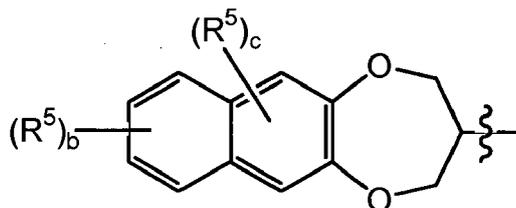
sea

60



65

o



entonces a es 1;

en donde "inferior" cuando se utiliza con "alquilo" significa una composición de cadena de carbono de 1 - 4 átomos de carbono.

9.- El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en la Reivindicación 1, o el al menos un ansiolítico y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en (2S) - (-) - N - (6 - cloro - 2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 2 - ilmetil) sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10.- Al menos un ansiolítico y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S) - (-) - N - (6 - cloro - 2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 2 - ilmetil) sulfamida; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en un método para el tratamiento de la ansiedad o un trastorno relacionado, en el que la ansiedad o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico y trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias.

11.- El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 7 y 9, o el al menos un ansiolítico y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en las Reivindicaciones 8, 9 o 10, en el que la ansiedad o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo - compulsivo.

12.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se reivindica en la Reivindicación 11, o el al menos un ansiolítico y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en la Reivindicación 11, en el que la ansiedad o trastorno relacionado es trastorno de ansiedad generalizada.

13.- El al menos un ansiolítico y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en las Reivindicaciones 8, 9 o 10, en el que el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica selectiva, antagonistas de los receptores de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de los receptores de dopamina, antagonistas del factor de liberación de corticotropina, inhibidores de la monoaminoxidasa, agonistas de 5HT_{1a}, antagonistas adrenérgicos alfa 2, agonistas de GABA_A, antagonistas de GABA_B, agonistas de cannabinoides, antagonistas de neuroquinina, antagonistas de opioides kappa y agonistas del receptor opioide de tipo -1.

14.- El al menos un ansiolítico y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en la Reivindicación 13, en el que el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica.

15.- El al menos un ansiolítico y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en las Reivindicaciones 8, 9 o 10, en el que el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en diazepam, fluzepam, triazolam, lorazepam, alprazolam, clordiazepam, oxazepam, temazepam, clonazepam, buspirona, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, nefazadona, venlafaxina, milnacipran, 3 - (3 - amino - 2 - (R) - hidroxipropil) - 1 - (4 - fluoro - fenil) - 8 - (8 - metil - naftalen - 1 - ilmethyl) - 1,3,8 - triazaspiro [4.5] decan - 4 - ona, éster de ácido 2 (2 - cloro - fenil) - 2 (S) hidroxietilcarbámico y 1 - [7 - (4 - bromo - 2,6 - dimetilfenil) - 2,5 - dimetil - 7H - pirrol [2,3-d] pirimidin - 4 - il] - 4 - piperidinametanol.

16.- El al menos un ansiolítico y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso como se reivindica en la Reivindicación 15, en el que el ansiolítico se selecciona del grupo que consiste en diazepam, venlafaxina, fluoxetina y pregabalina.

5 17.- Al menos un ansiolítico y un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en un método para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo - compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico o trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias.

10

