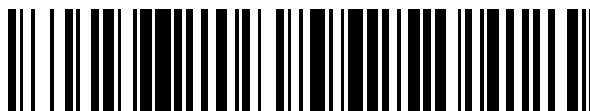


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 844**

51 Int. Cl.:

C07D 321/08 (2006.01)

C07D 319/20 (2006.01)

C07D 317/58 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2005 E 05763399 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 1768970**

54 Título: **Derivados de sulfamidas y sulfamatos para el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

16.06.2004 US 580178 P

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

10.06.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**MCCOMSEY, DAVID F.;
PARKER, MICHAEL N.;
REITZ, ALEN B. y
MARYANOFF, BRUCE E.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 573 844 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).

Derivados de sulfamidas y sulfamatos para el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfamidas, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La epilepsia describe una condición en la que una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso subyacente crónico. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico en lugar de una entidad de enfermedad individual, ya que hay muchas formas y causas de la epilepsia. Usando una definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de la epilepsia está estimada en aproximadamente del 0,3 al 0,5 por ciento en diferentes poblaciones a lo largo del mundo, con la prevalencia de la epilepsia estimada en 5 a 10 personas por 1000.

Un paso esencial en la evaluación y gestión de un paciente con una convulsión es determinar el tipo de convulsión que ha tenido lugar. La característica principal que distingue las diferentes categorías de convulsiones es si la actividad de las convulsiones es parcial (sinónimo a focal) o generalizada.

Las convulsiones parciales son aquellas en la que la actividad de la convulsión está restringida a áreas discretas de la corteza cerebral. Si se conserva completamente la conciencia durante la convulsión, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina una convulsión simple-parcial. Si se ve afectada la conciencia, la convulsión se denomina una convulsión compleja-parcial. Un subgrupo adicional importante comprende las convulsiones que comienzan como convulsiones parciales y después de esparcen difusamente a través de la corteza, que se conocen como convulsiones parciales con generalización secundaria.

Las convulsiones generalizadas implican regiones difusas del cerebro simultáneamente de una manera bilateralmente simétrica. Las ausencias o convulsiones petit-mal están caracterizadas por lapsos breves, repentinos de conciencia sin pérdida de control postural. Las convulsiones de ausencias atípicas incluyen típicamente una duración más larga en la pérdida de conciencia, comienzo y cese menos abrupto y signos motores más obvios que pueden incluir características focales y de lateralización. Las convulsiones generalizadas tónico-clónicas o gran mal, el tipo principal de convulsiones generalizadas, están caracterizadas por comienzo abrupto, sin aviso. La fase inicial de la convulsión es habitualmente la contracción tónica de los músculos, respiración alterada, una potenciación marcada del tono simpático que lleva a un ritmo cardiaco, presión sanguínea y tamaño pupilar aumentados. Después de 10-20 segundos, la fase tónica de la convulsión evoluciona típicamente en la fase clónica, producida por la superposición de periodos de relajación muscular en la contracción muscular tónica. Los periodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que habitualmente no dura más de 1 minuto. La fase postictal está caracterizada por falta de respuesta, flacidez muscular y salivación excesiva que puede provocar respiración de estridor y obstrucción parcial de las vías respiratorias. Las convulsiones atónicas están caracterizadas por la pérdida repentina de tono de músculo postural que dura 1-2 segundos. LA conciencia se ve afectada brevemente, pero habitualmente no hay confusión postictal. Las convulsiones mioclónicas están caracterizadas por una contracción repentina y breve que puede implicar a una parte del cuerpo o al cuerpo entero. (www.harrisonsonline.com, 29 de Marzo del 20001).

Los inhibidores de anhidrasa carbónica (CAIs) han sido ampliamente usados en medicina, principalmente como fármacos antiglaucomay antiseoretos o agentes diuréticos, y son compuestos valiosos. Sin embargo, los agentes antiglaucoma sistémicos (como la acetazolamida) poseen efectos secundarios potencialmente indeseables incluyendo parestesias, litiasis renal y pérdida de peso. El topiramato se un fármaco anticonvulsionante bien conocido que posee inhibición de la anhidrasa carbónica micromolar de un solo dígito, que se sospecha como la causa de la parestesia notada por algunos pacientes que toman topiramato.

B. E. Maryanoff et al. J. Med. Chem. 30, 880-887 (1987) divulga ciertos derivados de sulfamato que tienen propiedades anticonvulsionantes.

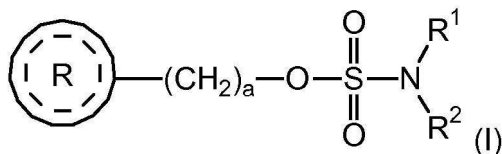
60 Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para la epilepsia y trastornos relacionados, y preferiblemente tratamiento que no tenga los efectos secundarios atribuibles a la inhibición de la anhidrasa carbónica.

SUMARIO DE LA INVENCION

65 La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfamidas, composiciones farmacéuticas que los

contiene y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de epilepsia y trastornos relacionados. Más particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (II) como se define en adelante.

La presente invención incluye nuevos derivados de sulfamato, compuestos de fórmula (I)

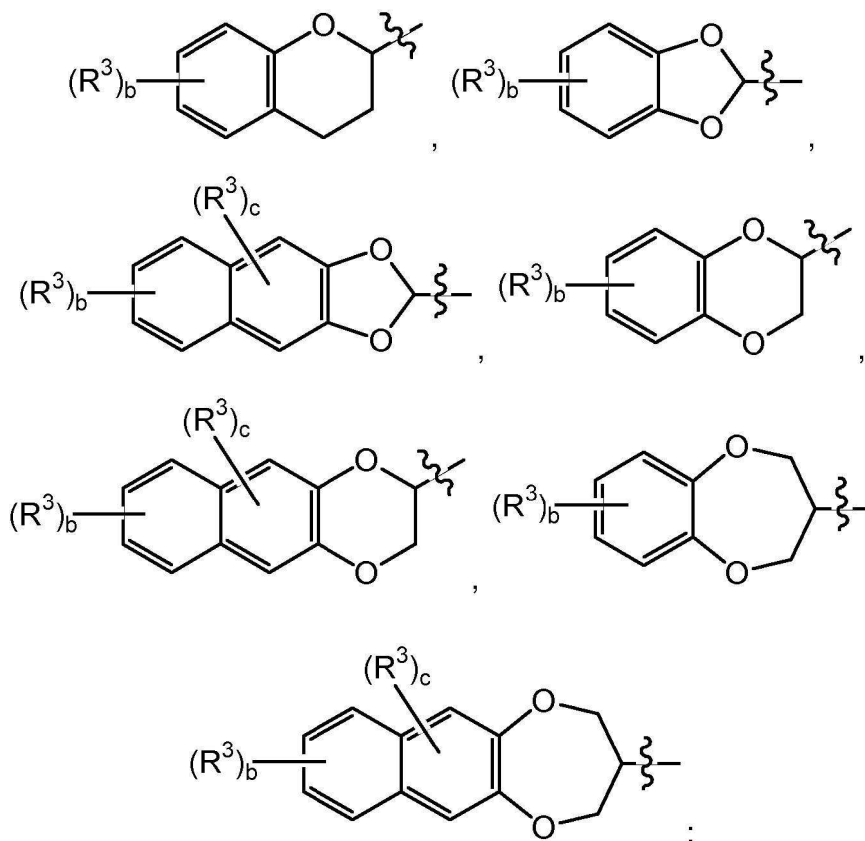


en la que

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



es una estructura de anillo seleccionada del grupo consistente de



y

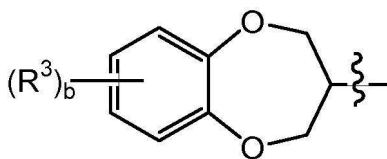
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2; cada R³ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -O-(alquilo inferior), -S-(alquilo inferior), nitro, ciano, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior) amino y -C(O)O-(alquilo inferior);

siempre que cuando



es

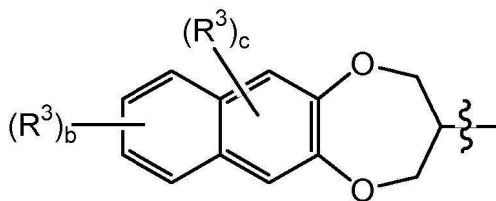
5



10

o

15



20

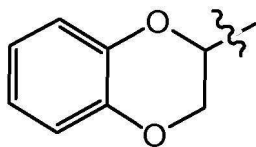
entonces a es 1;
siempre que además cuando R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno y a es 1, entonces

25



es distinto de

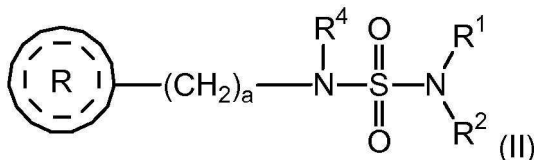
30



35

La presente invención está dirigida a nuevos derivados de sulfamida, compuestos de fórmula (II)

40



en los que

45

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

50



55

se selecciona del grupo que consiste de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(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) y 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo);
siempre que cuando

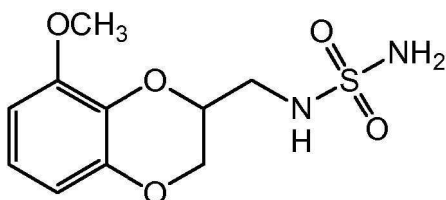
60

65



5 sea 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinil), entonces a es 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación incluye además un compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

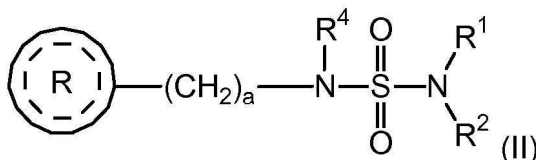
Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos de fórmula (II). Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando cualquiera de los compuestos de fórmula (II) y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención hay un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de fórmula (II) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método de tratar epilepsia y trastornos relacionados en un sujeto con necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de fórmula (II) o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos de fórmula (II) en la preparación de un medicamento para tratar epilepsia o un trastorno relacionado, con necesidad del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (II)



(II)

en los que



a, R¹, R² y R⁴ son según se definen anteriormente en relación con la fórmula (II). Los compuestos de fórmula (II) son útiles para tratar la epilepsia y trastornos relacionados.

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.

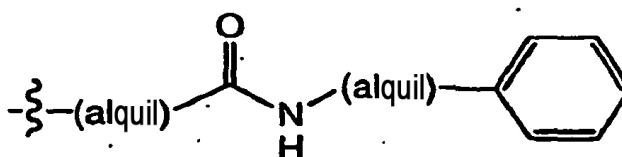
Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "alcoxi" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxilo y n-hexiloxi.

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

5 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.

10 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.

15 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



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

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

55 Como se usa en la presente, a menos que se destaque lo contrario, los términos "epilepsia y trastornos relacionados" o "epilepsia o trastorno relacionado" significará cualquier trastorno en el que un sujeto (preferiblemente un adulto, niño o bebe humano) experimenta una o más convulsiones y/o temblores. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a epilepsia (incluyendo, pero no limitada a, epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones tanto generalizadas como locales, y similares), convulsiones como una complicación de una enfermedad o afección (como convulsiones asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva, derrame cerebral, trauma en la cabeza, estrés, cambios hormonales, el consumo o abstinencia de drogas, el consumo o abstinencia de alcohol, la privación del sueño, y similares), temblor esencial, síndrome del miembro inquieto, y similares. Preferiblemente el trastorno se selecciona de epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen), temblor esencial o síndrome del miembro inquieto, más preferiblemente, el trastorno es epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen) o temblor esencial.

65 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.

Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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.

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

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.

También se divulgan en la presente profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, también se divulga el tratamiento de varios trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no estar divulgado específicamente, pero que se convierte al compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (II) en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados, o espráis líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse de una forma para la administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo los ingredientes de preparación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del ingrediente principal. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está dispersado igualmente por toda la composición de tal manera que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se divide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de alrededor de 1 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden ser recubiertas o compuestas de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación

interna y uno de dosificación externa, el último estando en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, como materiales que incluyen una variedad de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, el compuesto de fórmula (II) se mezcla estrechamente con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéuticas convencionales, dicho portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, se prepararán formulaciones inyectables estériles intravenosas usando agentes de solubilización apropiados. Una dosis unitaria contendrá de alrededor de 10 a alrededor de 300 mg del ingrediente activo. Los comprimidos contendrán algunos o todos de los siguientes ingredientes inactivos: lactosa hidratada, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, agua purificada, cera de carnauba, hidroxipropil metilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, óxido de hierro sintético y polisorbato 80. Alguien experto en la técnica reconocerá que los comprimidos orales que contienen un compuesto de fórmula (II) pueden ser preparados de manera similar y pueden contener ingredientes inactivos similares.

Alguien experto en la técnica reconocerá que las composiciones farmacéuticas que comprende más de un ingrediente activo pueden prepararse de manera similar de acuerdo con métodos conocidos.

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

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

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

En una realización de la presente invención a es 1.

En una realización de la presente invención,



es una estructura de anillo seleccionada del grupo consistente de 2-(cromanilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo). En otra realización de la presente invención,



es una estructura de anillo seleccionada del grupo consistente de 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxinilo) y 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo).

En una realización de la presente invención



se selecciona del grupo consistente de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidrobenzo[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) y 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo).

En otra realización de la presente invención,



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

En otra realización de la presente invención,



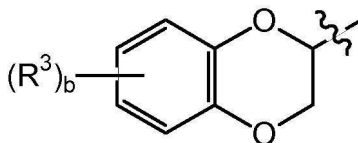
se selecciona del grupo consistente de 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

En la fórmula (I) de la presente divulgación R^3 puede seleccionarse del grupo consistente de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, -O-(alquilo inferior), nitro, ciano, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino. Alternativamente, R^3 se selecciona del grupo consistente de halógeno y nitro. Alternativamente, R^3 se selecciona del grupo consistente de cloro y nitro.

En el compuesto de fórmula (I).



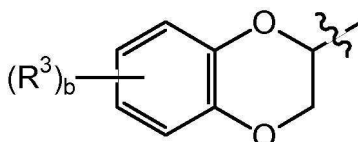
puede ser distinto de



en donde b es 1 y R^3 se selecciona del grupo consistente de halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior y -C(O)O-(alquilo inferior). Alternativamente, en el compuesto de fórmula (I),



es distinto de



donde b es 1.

5 El estereocentro en el compuesto de fórmula (I) puede estar en la configuración S. Alternativamente, el estereocentro en el compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

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

15 El compuesto de fórmula (I) puede estar presente como una mezcla enantioméricamente enriquecida, donde el % de enriquecimiento enantiomérico (%ee) es mayor de alrededor del 75%, preferiblemente mayor de alrededor del 90%, más preferiblemente mayor de alrededor del 95%, lo más preferiblemente mayor de alrededor del 98%

20 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) 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%.

25 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en donde la actividad MES a 100 mg/kg es mayor de o igual a 3/5 ratones. En una realización de la presente invención hay compuestos de fórmula (II) en los que la actividad MES a 100 mg/kg es mayor de o igual a 3/5 ratones.

30 Los compuestos de fórmula (I) se enumeran en la Tabla 1 siguiente por referencia. Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 2 siguiente. Compuestos adicionales de la presente invención se enumeran en la Tabla 3. En las Tablas 1, 2, 3 siguientes, la columna encabezada "estéreo" define la estereoconfiguración en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace representado. Cuando no se enumera ninguna designación, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoconfiguraciones. Donde se enumera una designación "R" o "S", la estereoconfiguración se basó en el material de partida enantioméricamente enriquecido.

Tabla 1: Compuestos de Referencia de Fórmula (I)


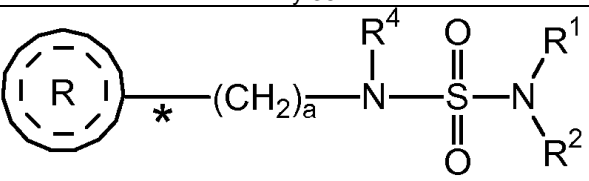
ID No.		Estéreo	(CH ₂) _a	R ¹	R ²
11	2-(cromanil)		CH ₂	H	H
12	2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	H	H
17	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	H	H
21	2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	H	H
25	2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	H	H
27	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	H	H
28	2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	H	H
31	2-(7-cloro-benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	H	H

Tabla 2: Compuestos representativos de Fórmula (II) de la invención y compuestos de referencia 15, 18
22 y 35





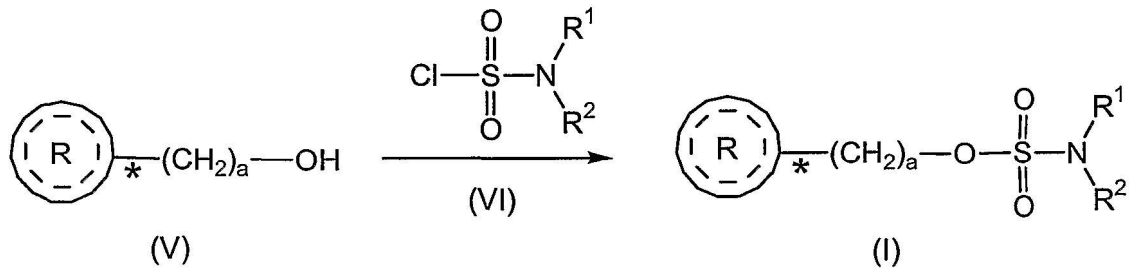
ID N.º:	Estereo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
					
1		CH ₂	NH	H	H
2		CH ₂	NH	H	H
3		CH ₂	NH	H	H
4	S	CH ₂	NH	H	H
5	R	CH ₂	NH	H	H
6		CH ₂	NH	metilo	metilo
7		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	S	CH ₂	NH	H	H
9	S	CH ₂	NH	H	H
10		CH ₂	NH	H	H
13	S	CH ₂	NH	H	H
14	S	CH ₂	NH	H	H
15		CH ₂	NH	H	H
16		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	S	CH ₂	NH	H	H
19	S	CH ₂	NH	H	H
20	S	CH ₂	NH	H	H
22	S	CH ₂	NH	H	H
24	S	CH ₂	NH	H	H
29	S	CH ₂	NH	H	H
30	S	CH ₂	NH	H	H
33	S	CH ₂	NH	H	H
35		CH ₂	NH	H	H

Tabla 3 Compuestos de referencia adicionales

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-metilcarbonil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonilo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H

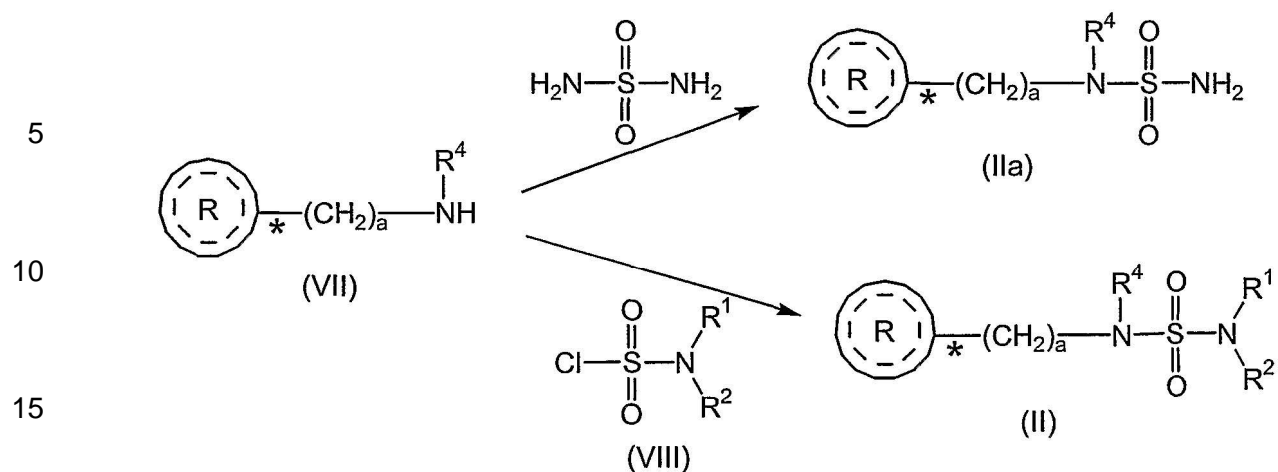
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 1.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como NaH, TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMSO y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 2.



Esquema 2

20

25

Por consiguiente un compuesto de fórmula (VII) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos 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 (IIa).

30

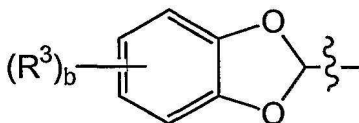
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, en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

35

Los compuestos de fórmula (V) en los que



es



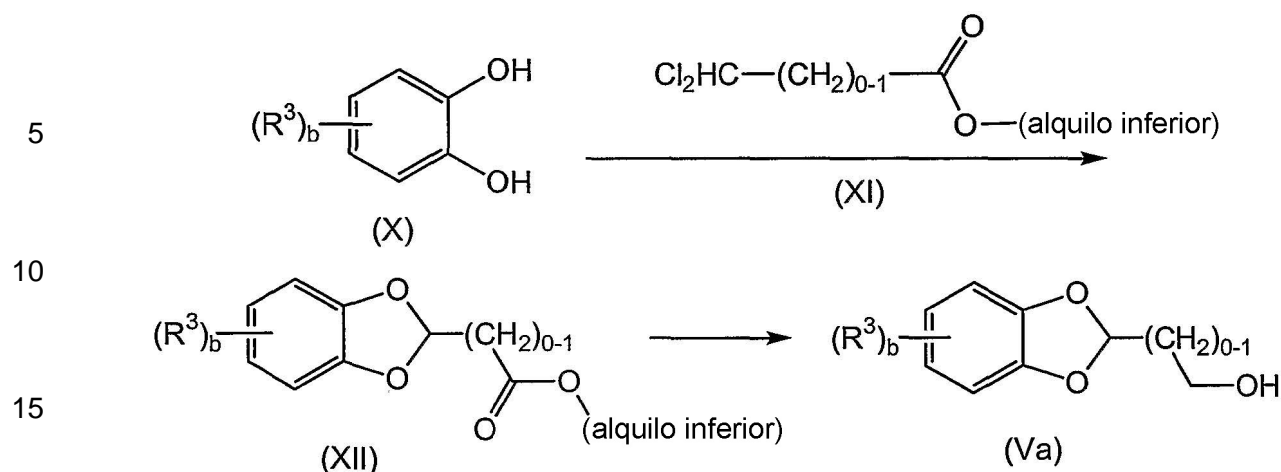
50

puede prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 3

55

60

65



Esquema 3

20

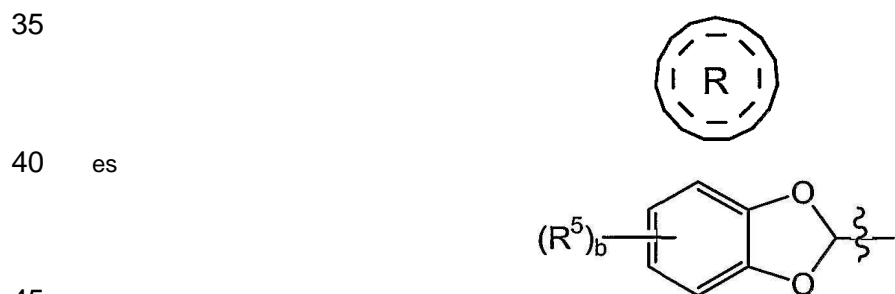
25

El compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, t-butóxido de potasio y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol, IPA y similares, preferiblemente a temperatura elevada en el intervalo de alrededor de 50° C a alrededor de 100° C, más preferiblemente a alrededor de la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

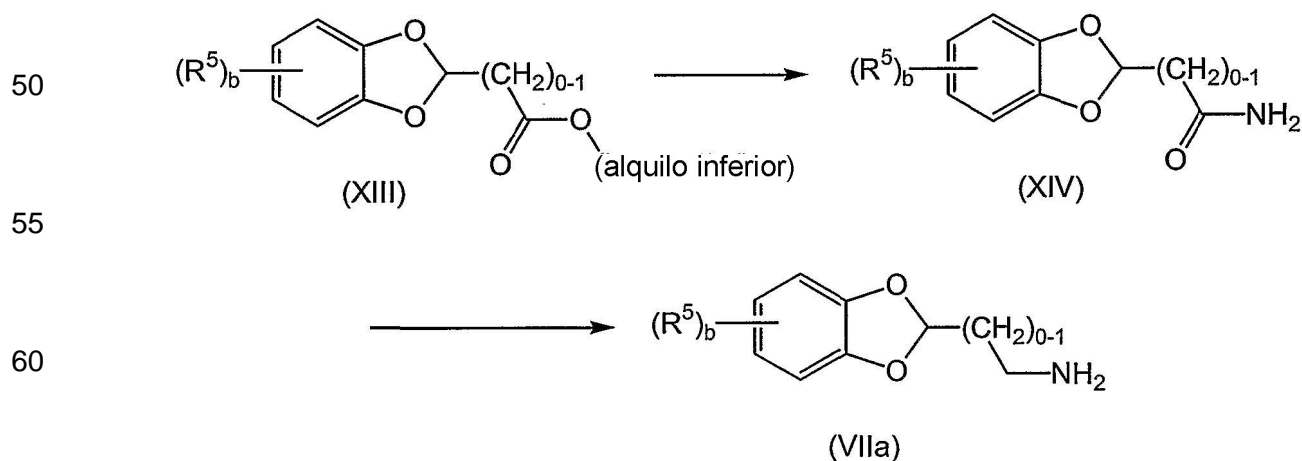
30

El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH y similares en un solvente orgánico como THF, éter dietílico y similares para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Va).

Los compuestos de fórmula (VII) en los que



pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 4.



Esquema 4

5

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anterior), se hace reaccionar con NH_4OH , un compuesto conocido, opcionalmente en un solvente orgánico como acetonitrilo y similares para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

10

El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH y similares en un solvente orgánico como THF, éter dietílico y similares, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VIIa).

15

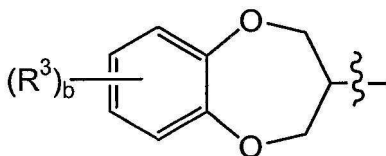
Los compuestos de fórmula (VII) en los que

20

se selecciona de



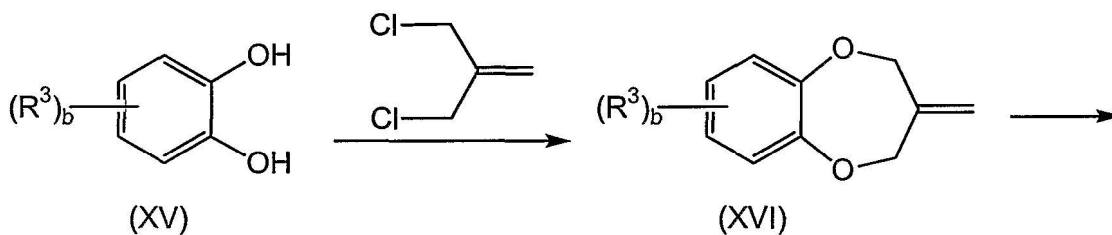
25



30

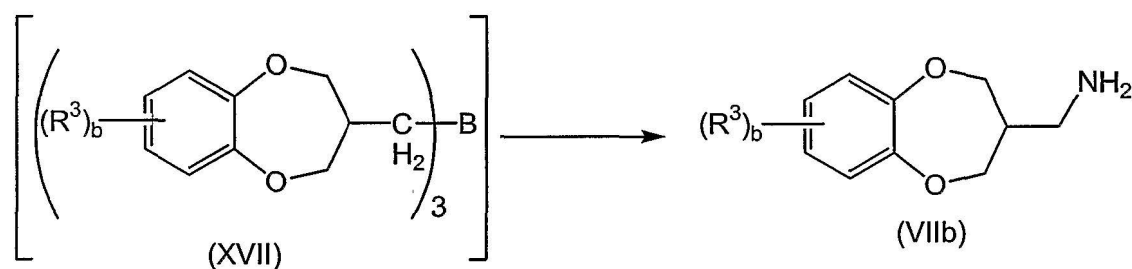
pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 5

35



40

45



50

Esquema 5

55

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos se hace reaccionar con 3-cloro-2-clorometil-propano, un compuesto conocido, en presencia de una base como carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, TEA, DIPEA y similares, en un solvente orgánico como acetonitrilo, THF, dioxano y similares, preferiblemente a una temperatura elevada en el intervalo de alrededor de 50°C a alrededor de 100°C , más preferiblemente, a alrededor de la temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

60

El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con borano, en un solvente orgánico como THF, dioxano y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVII), que preferiblemente está no aislado.

65

El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con ácido aminosulfónico, preferiblemente a temperatura elevada en el intervalo de alrededor de 50°C a alrededor de 100° , más preferiblemente a alrededor de

la temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VIIb).

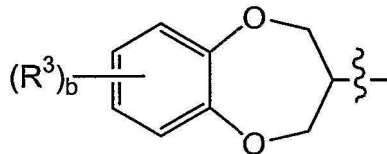
Los compuestos de fórmula (V) en los que

5



10 se selecciona de

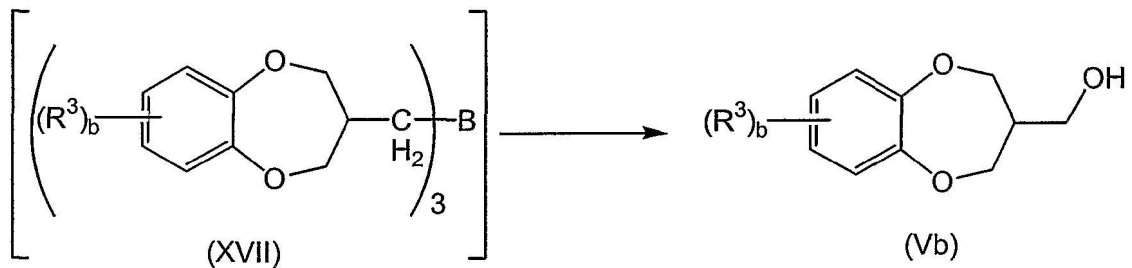
15



20 pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 6

25

30



Esquema 6

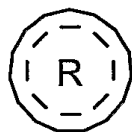
35

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), un compuesto preparado como en el Esquema 5 anterior, se hace reaccionar con peróxido, como peróxido de hidrógeno y similares, en presencia de una base como NaOH, KOH y similares, en un solvente orgánico como cloroformo, DCE, DCM y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Vb).

40

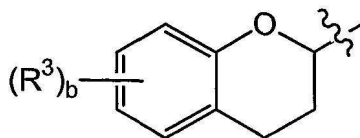
Los compuestos de fórmula (V) en los que

45



se selecciona de

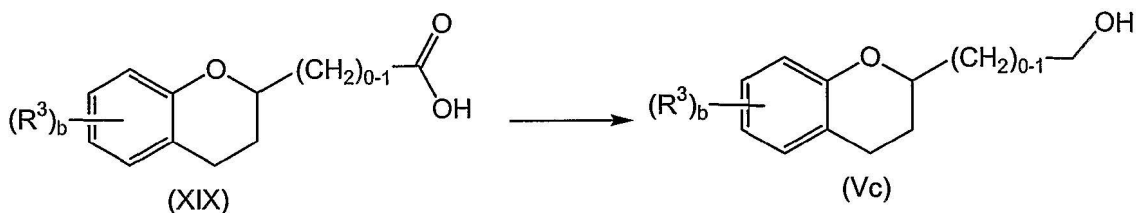
50



55

pueden prepararse de acuerdo al proceso esbozado en el Esquema 7.

60



65

Esquema 7

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como LAH y similares, en un solvente orgánico como THF, éter dietílico y similares para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Vc).

5

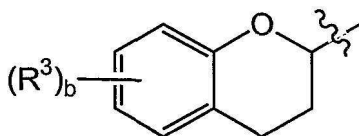
Los compuestos de fórmula (VII) en los que

10



se selecciona de

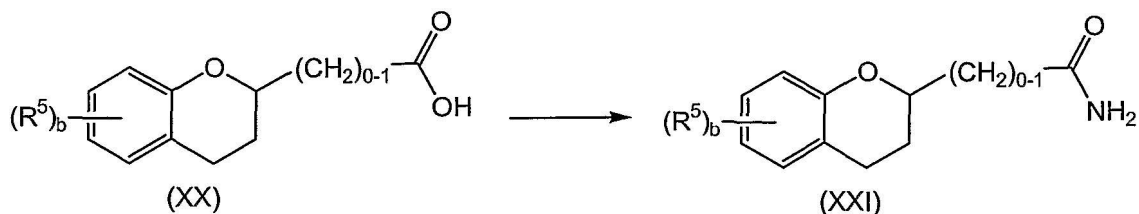
15



20

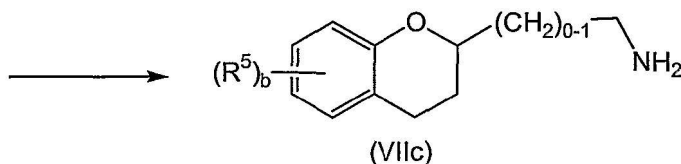
pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 8

25



30

35



40

Esquema 8

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con NH_4OH , en presencia de un agente de acoplamiento como DCC y similares, opcionalmente en un solvente orgánico como acetonitrilo y similares para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XXI).

45

El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH y similares en un solvente orgánico como THF, éter dietílico y similares, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VIIc).

50

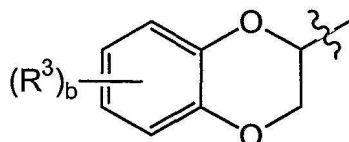
Los compuestos de fórmula (V) en los que

55



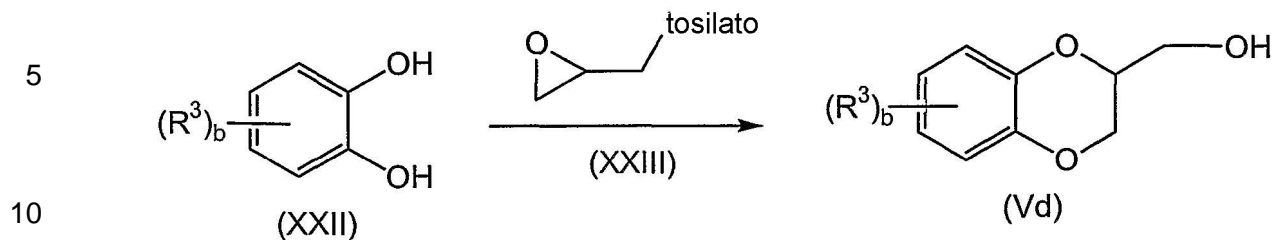
se selecciona de

60



65

y en los que a es 1, pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 9.



Esquema 9

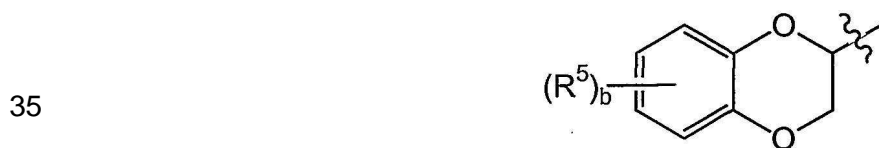
15 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMSO, acetonitrilo y similares, preferiblemente a temperatura elevada en el intervalo de alrededor de $50^\circ C$ a alrededor de $100^\circ C$, más preferiblemente a alrededor una temperatura elevado en el intervalo de alrededor de $50^\circ C$ a $75^\circ C$, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Vd).

20

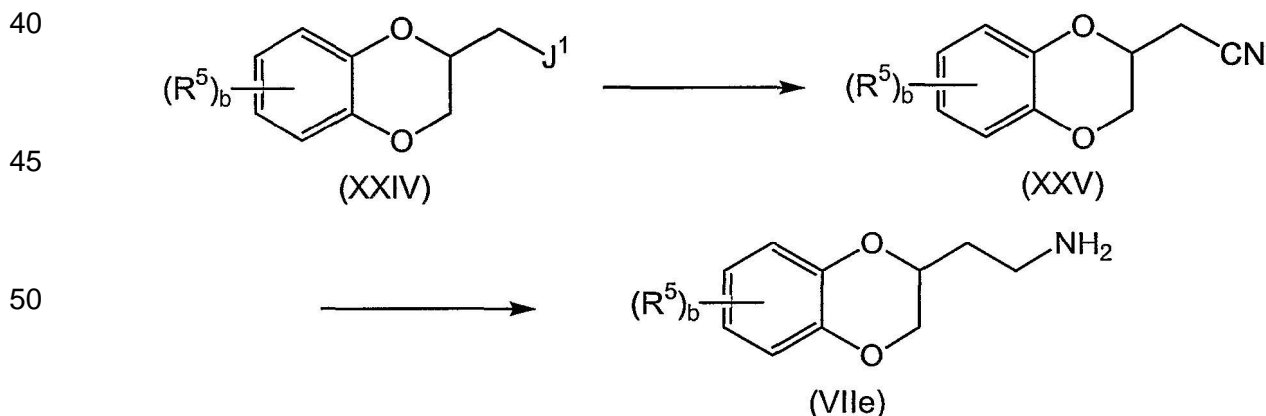
Los compuestos de fórmula (VII) en los que



30 se selecciona de



y en los que a es 2, pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 10.



Esquema 10

60 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIV) en el que J^1 es un grupo saliente adecuado como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que J^1 es OH), se hace reaccionar con un cianuro como cianuro de potasio, cianuro de sodio y similares, en un solvente orgánico como DMSO, DMF, THF y similares proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XXV).

65 El compuesto de fórmula (XXV) se reduce de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar con un agente reductor adecuado como LAH, borano y similares para proporcionar el compuesto

correspondiente de fórmula (VIIe).

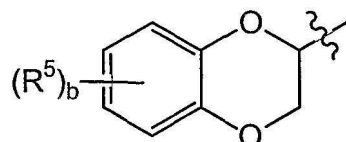
Los compuestos de fórmula (VII) en los que

5



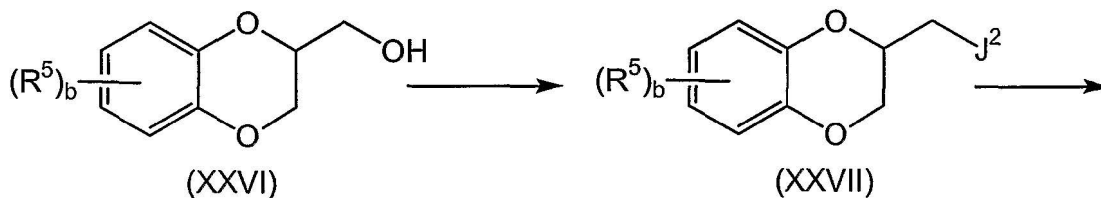
10 se selecciona de

15



y en los que a es 1, pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 11.

20

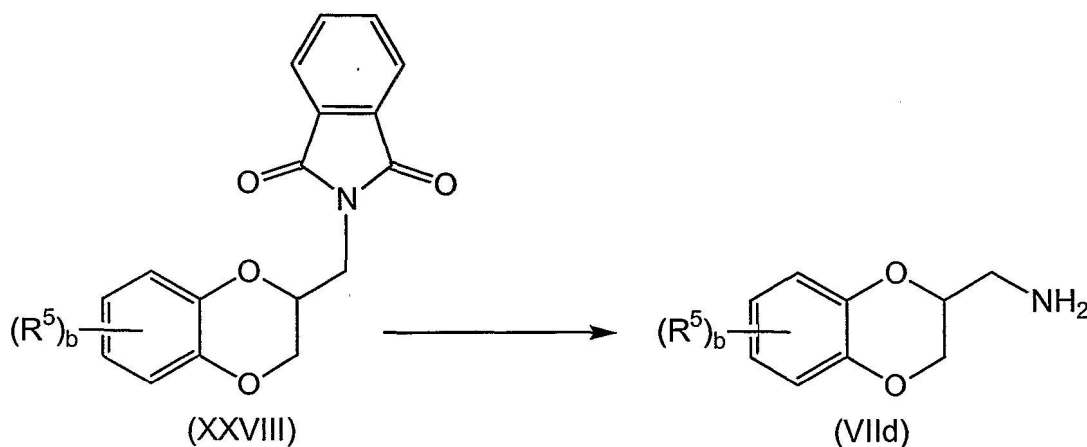


25

30

35

40



45

Esquema 11

50

Por consiguiente, se activa un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXVI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 9 anterior), de acuerdo con un procedimiento conocido para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII), en el que J^2 es un grupo saliente adecuado, como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato y similares.

55

El compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con una sal de ftalimida como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMSO, acetonitrilo, preferiblemente, a una temperatura elevada en el intervalo de 50°C a alrededor de 200°C, más preferiblemente, a alrededor de la temperatura de reflujo, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XXVIII).

60

El compuesto de fórmula (XXVI) se hace reaccionar con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un solvente orgánico como etanol, metanol y similares, preferiblemente, a una temperatura elevada en el intervalo de alrededor de 50°C a alrededor de 100°C, más preferiblemente, a alrededor de la temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VIId).

Los compuestos de fórmula (V) en los que

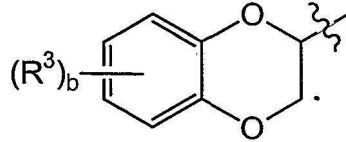
65

5



se selecciona de

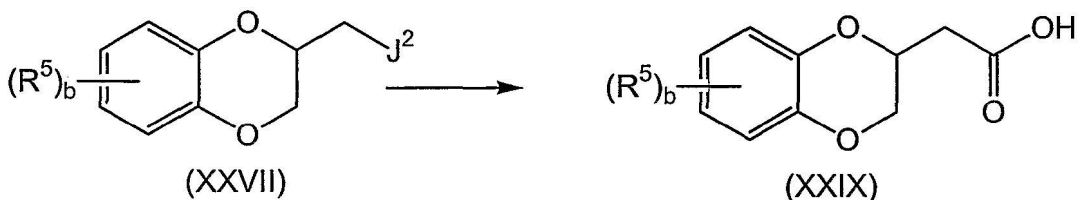
10



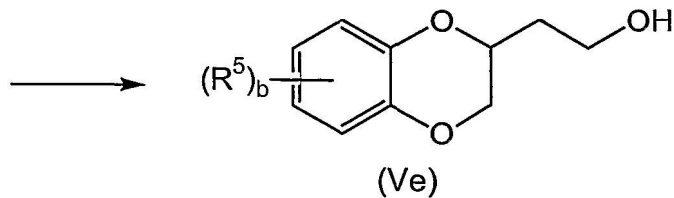
15

y en los que a es 2, pueden prepararse de manera similar al proceso esbozado en el Esquema 12.

20



25



30

Esquema 12

35

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXVII) en el que J^2 es CN, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hidroliza de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar con un ácido o base adecuados, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIX).

40

El compuesto de fórmula (XXIX) se reduce de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo haciéndolo reaccionar con un agente reductor adecuado como LAH y similares, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ve).

45

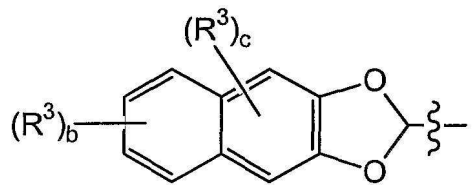
Alguien experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (V) y (VII) en los que

50



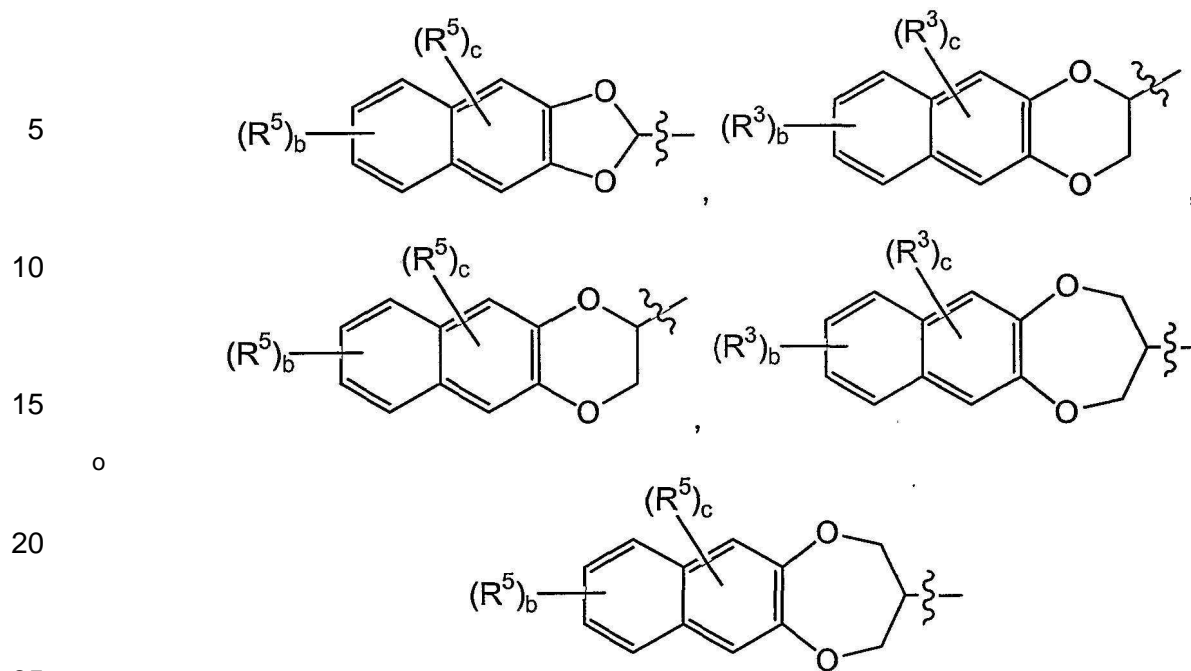
se selecciona de

55



60

65



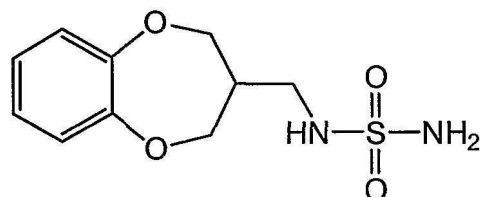
30 puede ser preparado de manera similar de acuerdo a los procesos esbozados en los Esquemas 3 a 12 anteriores, seleccionando y sustituyendo los compuestos naftil-fusionados correspondientes por los materiales de partida benzo-fusionados (por ejemplo, los compuestos de fórmula (X), (XIII), (XV), (XVIII), (XIX), (XX), (XXII), (XXIV), etc.).

35 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 (V), o un compuesto de fórmula (VII), los procesos anteriores según se describen en los Esquemas 1 a 12 se pueden aplicar sustituyendo el enantiómero individual correspondiente (o la mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está enriquecido) por el material de partida apropiado.

40 Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se pretende y no se debe interpretar que limitan en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

45 **Ejemplo 1**

50 **((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Compuesto n.º 3)**



55 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.

60 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).

65 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml). Se añadió borano-THF (1,0 M en THF, 10,3 ml) a 0°C. La reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se añadió ácido aminosulfónico (6,97 g, 61,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró a vacío y se

purificó por cromatografía (metanol al 2% a 8% en diclorometano) proporcionando ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 180,1 (M+H⁺).

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

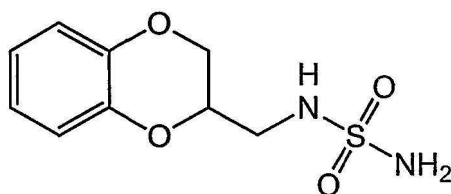
((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmol) y sulfamida (3,11 g, 32,4 mmol) se combinaron en dioxano seco (60 ml) y se calentaron a reflujo durante toda una noche. Se añadió cloroformo y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se purificó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

258,8 (M+H⁺).

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

15 **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

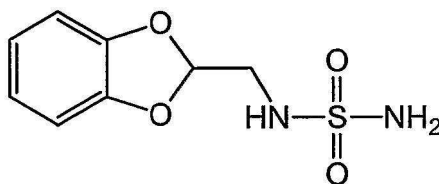
Anal. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13.

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

RMN de ¹H¹ (DMSO d6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (da s, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H).

40 **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 cloroacetato de metilo (13,3 g, 93,2 mmol) en metanol seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado y después se redujo en volumen a vacío a aproximadamente 50 ml. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó con MgSO₄, se concentró a un sólido marrón y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un sólido incoloro.

EM (IEP): 195,10 (M+H⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃), δ: 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (c, J=7 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7 Hz, 3H).

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

EM (IEP): 160,00 (M+H⁺).

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

Se disolvió amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml). Se añadió lentamente hidruro de litio aluminio (LAH, 1M en THF, 39,5 ml; 39,5 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua destilada destruyendo el LAH en exceso. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 152,1 (M+H⁺).

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

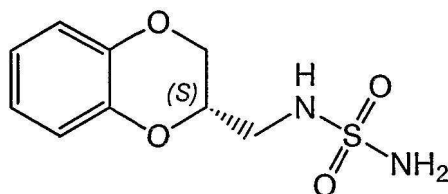
C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) se combinaron en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona al 2% a 10% en diclorometano) proporcionando el compuesto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

EM (IEP): 230,0 (M+H⁺).

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

Ejemplo 4

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



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

El sólido (13,3 g, 68 mmol) se disolvió en piridina (85 ml) se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (13,0 g, 68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (1 l) y HCl 1 N (1,2 l). La fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (500 ml), 4 veces con agua (150 ml), una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó en el vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (HeptEA - 2:1) proporcionando éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un sólido blanco.

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

El sólido blanco pulverulento se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml) y se calentó a 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 recrystalizó de nuevo a partir de 2-propanol proporcionando un sólido blanco.

[α]_D = -69,6 (c = 1,06, EtOH).

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

[α]_D = -57,8 (c = 1,40, CHCl₃).

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

pf 102-103°C.

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

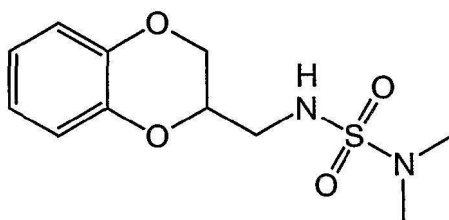
RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (da s, 3H, NH), 4,3 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 5,5, 13,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 6,9, 13,7 Hz, 1H).

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

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

Ejemplo 5

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



Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-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 dimetilsulfamóilo (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 recrystalizó (acetato de etilo/Hexano) proporcionando el compuesto del título como un sólido flocular blanco.

pf 76-78°C

EM 273 (MH⁺).

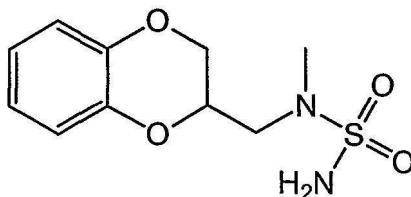
Anal. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78.

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

RMN de ^1H (CDCl₃) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (da m, 1H, NH), 4,35 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 2,3, 11,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,4, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 6H).

Ejemplo 6

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



Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-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 basificó con NaOH 1 N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío proporcionando (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina como un aceite.

EM 180 (MH⁺).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ 6,85 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml), se

sometieron a reflujo durante 1,5 horas y se evaporaron a vacío proporcionando un residuo en bruto. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (acetato de etilo/Heptano 1:1) y el sólido resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo/Hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

pf 97-98°C.

EM 257 (M^{-1}).

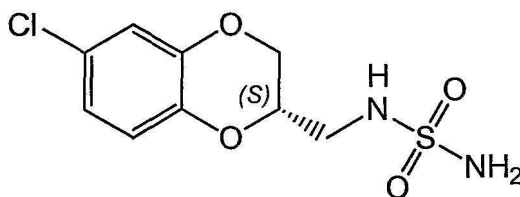
Anal. Calc.: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

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

RMN al 1H ($CDCl_3$) 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.

$[\alpha]_D = -67,8$ (c = 1,51, $CHCl_3$).

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

EM 277 (M^{-1}).

$[\alpha]_D = -59,9^\circ$ (c = 1,11, M).

RMN de 1H ($CDCl_3$) 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).

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 clorhidrato cristalizada de (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparados anteriormente se recuperaron (alrededor de 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron en el vacío proporcionando un sólido, que se fraccionó entre DCM (200 ml) y NaOH diluido (0,5 M, 50 ml). La solución de DCM se lavó una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4) 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.

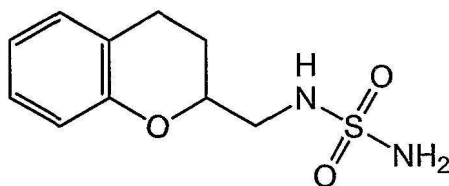
El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol-10:1 proporcionando (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulf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

EM 277 (M^{-1}).

RMN de 1H ($CDCl_3/CD_3OD$) 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)



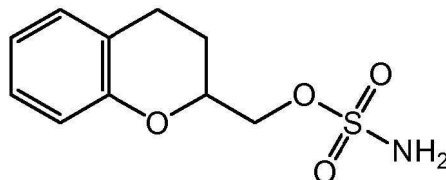
5
10
15 Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) y HOBT (3,86 g, 25 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (10 ml). Se añadió dimetilaminopropiletilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (2,26 ml, 33,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. La DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en el vacío proporcionando un aceite, que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionando un aceite.

20 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.

25 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).
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.

30 Ejemplo 9

Croman-2-ilmetilsulfamato (Compuesto n.º 11; compuesto de referencia)



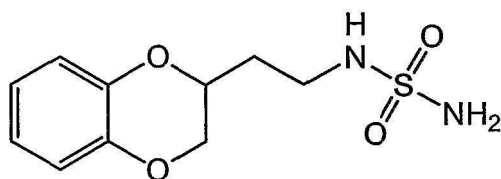
35
40
45 Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,3 g, 24 mmol) en THF (70 ml) con 1M de LAH en THF (30 ml, 30 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se extinguió con agua y después se agitó durante 2 horas. La solución de THF se decantó del sólido, que se lavó con THF fresco. La solución de THF combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para producir croman-2-ilmetanol como un aceite.

50 El croman-2-ilmetanol (1,97 g, 12 mmol) en DMF (30 ml) se enfrió con una baño de hielo a alrededor de 0° C bajo argón y se combinó con un 95% de NaH (0,39 g, 15,6 mmol), después se agitó durante 30 minutos. Se añadió después cloruro de sulfamoilo y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La solución de acetato de etilo se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano 1:2) para proporcionar un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.
pf 87-90 °C.
EM [M-H] 242.1.
Anal. Calc.: C, 49,37; H, 5,39; N, 5,76; S, 13,18.
Anal. Hallado: C, 49,46; H, 5,17; N, 5,72; S, 13,09.

60 Ejemplo 10

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

65



5

10 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.

15 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).

20 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.

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

30 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).

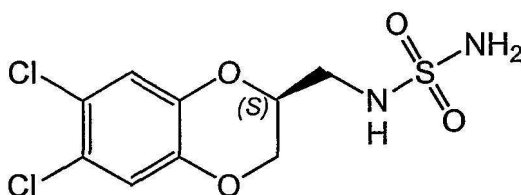
Análisis Elemental:

35 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 11

40 (2S)-(-)-N-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 29)



45

50 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.

55

60 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).

65 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).

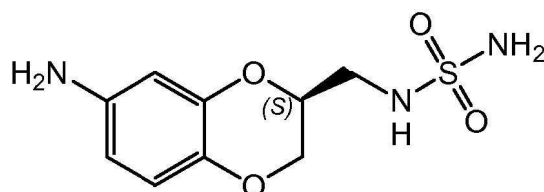
Análisis Elemental:

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 12

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



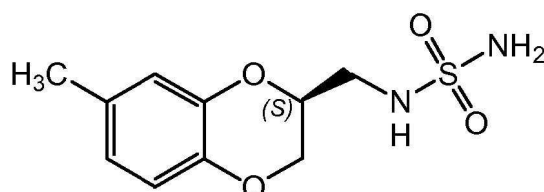
Se preparó (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento trazado en el Ejemplo 4. La (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, se combinó después con Pd/C al 10% en metanol (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 13

(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.

5 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

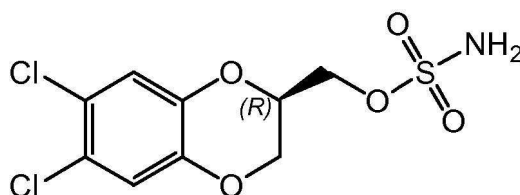
Hallado: C, 46,65; H, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

10

Ejemplo 14

Ácido sulfámico, Éster de 6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil (Compuesto n.º 27; compuesto de referencia)

15



20

25

Se enfrió en un baño de hielo (2S)-2-(6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol (2,0 g, 8,5 mmol) preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 11 anterior en DMF (20 ml). Después se añadió un 95% de hidruro de sodio (0,28 g, 11 mmol) bajo argón y la mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de sulfamoil (1,97 g, 17 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó enfriando con un baño de hielo. Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío a un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 1:1) para producir un sólido blanco. El sólido blanco se recrystalizó a partir de benceno para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

30

pf 109-111°C.

EM [M-H]⁻ 312

35

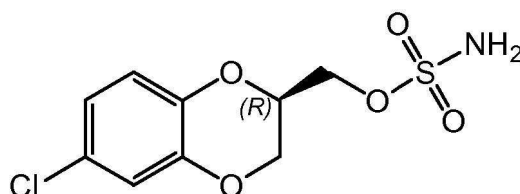
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7.65 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 2.5, 11.7 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 6.9, 11.7 Hz, 1H).

Ejemplo 15

40

Ácido sulfámico, éster de 6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil (compuesto n.º 12; compuesto de referencia)

45



50

Se preparó (2s)-6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetanol (6,4 g, 32 mmol) de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 7 anterior, en DMF (80 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió un 95% de hidruro de sodio (1,06 g, 42 mmol) durante 20 minutos bajo argón y la mezcla de la reacción se agitó 30 minutos. Se añadió cloruro de sulfamoil (7,4 g, 64 mmol) durante 10 minutos y la mezcla de la reacción se agitó enfriando con baño de hielo. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío a un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 1:2) para producir un sólido blanco. El sólido blanco se recrystalizó a partir de benceno 3 veces para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

55

pf 113-116°C.
EM [M-H]⁻ 3278

[α]_D = -41,0° (c = 1,32, M)

60 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,82 (bd s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 2,3, 11,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 6,3, 11,6 Hz, 1H)

Análisis Elemental

65 Medido: C, 38,57; H, 3,42; N, 4,92; S, 11,53

Calculado: C, 38.65; H, 3.60; N, 5.01; S, 11.46

Ejemplo 16

5 Ensayo in vivo: Prueba de electrochoque máximo (EMS)

La actividad anticonvulsionante se determinó usando la prueba MES, ejecutada de acuerdo con el procedimiento descrito con detalle a continuación. Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. In Levy RH, et al., eds. Antiepileptic Drugs. 3ª ed. New York: Raven Press, 1989:85-102

Se mantuvieron en ayunas ratones albinos macho (25-35g) durante 16 horas antes de la prueba. Los ratones se seleccionaron aleatoriamente en grupos de control y prueba, con los animales dosificados con vehículo o compuesto de prueba, a concentraciones variables, respectivamente. En la fecha de estudio, 30 minutos antes del shock, los ratones se dosificaron oralmente con vehículo (0,5% de metilcelulosa) o compuesto de prueba (100-300 mg/kg). Las convulsiones se indujeron por shock eléctrico trans-corneal usando corriente alterna de 60 Hz, 50 mA, administrada durante 0,2 segundos. Los ratones en los grupos de prueba se sometieron a estímulo eléctrico a intervalos de tiempo entre 15 minutos y 4 horas seguido por la administración del compuesto de prueba. El shock resultó en una extensión tónica del cuerpo completa inmediata. La prueba se completó cuando se observó el curso completo de la convulsión (típicamente, menos de 1 minuto después de la estimulación eléctrica), y los ratones se sacrificaron después inmediatamente por inhalación de dióxido de carbono.

La abolición del componente extensor tónico del cuerpo completo de la convulsión se tomó como el punto final de la prueba. La ausencia de este componente indicó que el compuesto de prueba tenía la capacidad de evitar la propagación de la descarga de la convulsión a través del tejido neural. El valor de ED₅₀ del compuesto de prueba (calculado cuando era apropiado) era la dosis calculada requerida para bloquear el componente extensor tónico de las extremidades posteriores de la convulsión inducida por MES en el 50% de los roedores probados. Se usó un análisis probit para calcular el ED₅₀ y el 95% de los límites fiduciales (FL).

Los compuestos representativos de la presente invención y los compuestos de referencia se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito con anterioridad, con los resultados enumerados en la Tabla 4 siguiente. Los resultados se enumeran como número de ratones con extensión tónica del cuerpo completa evitada/número total de ratones probados @ un momento dado (a un nivel de dosificación del compuesto de prueba dado)

35

Tabla 4: Actividad de Ratones MES

Nº de ID	Actividad MES
1	2/4 @ 1h (300 mg/kg)
2	4/4 @ 2h (100 mg/kg)
3	2/3 @ 1h (300 mg/kg)
4	5/5 @ 1h (300 mg/kg)
5	1/5 @ 2h (300 mg/kg)
6	4/5 @ 0.5h (300 mg/kg)
7	3/3 @ 0.5h (300 mg/kg)
8	3/5 @ 3h (100 mg/kg)
9	1/5 @ 1h (300 mg/kg)
10	1/5 @ 1h (100 mg/kg)
11	4/5 @ 1h (100 mg/kg)
12	3/5 @ 4h (100 mg/kg)
13	2/5 @ 0.5h (10 mg/kg)
14	3/5 @ 4h (100 mg/kg)
15	Inactive @ 100 mg/kg

65

5

10

15

20

25

30

35

40

16	5/5 @ 0.5h (300 mg/kg)
17	4/5 @ 0.5h (100 mg/kg)
18	Inactivo @ 100 mg/kg
19	5/5 @ 0.5h (300 mg/kg)
20	1/5 @ 2h (100 mg/kg)
21	5/5 @ 2h (100 mg/kg)
22	1/5 @ 4h (100 mg/kg)
23	Inactivo @ 100 y 300 mg/kg
24	5/5 @ 4h (300 mg/kg)
25	5/5 @ 4h (100 mg/kg)
26	Inactivo @ 100 and 300 mg/kg
27	5/5 @ 4h (100 mg/kg)
28	4/5 @ 4h (100 mg/kg)
29	3/5 @ 4h (100 mg/kg)
30	1/5 @ 0.5h (100 mg/kg)
31	3/5 @ 0.5h (100 mg/kg)
32	Inactivo @ 100 y 300 mg/kg
33	1/3 @ 2h (300 mg/kg)
34	Inactivo @ 100 y 300 mg/kg
35	Inactivo a 100 mg/kg
36	Inactivo @ 100 y 300 mg/kg

Ejemplo 17

45

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

50

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como vienen dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes como se definen por las reivindicaciones.

55

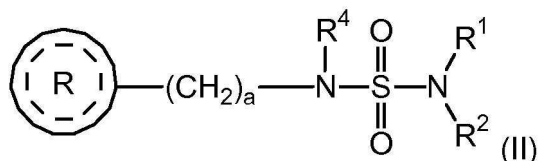
60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (II)

5



10

en el que

15

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

20



25

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

30

siempre que cuando



35

sea 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), entonces a es 1;
 en el que "inferior" cuando se usa con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

2. Un compuesto como en la reivindicación 1 en el que

45

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

50



55

se selecciona del grupo consistente de 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

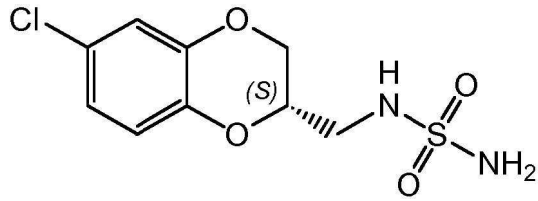
60

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de N-[(6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-sulfamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de

65

5

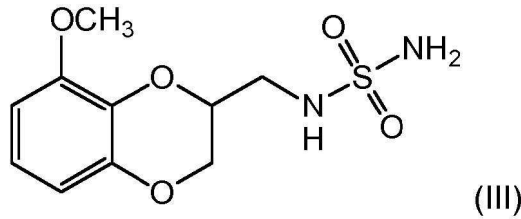


y sales farmacéuticamente del mismo.

10

5. Un compuesto de fórmula (III)

15



(III)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

6. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1.

7. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30

8. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en terapia.

35

10. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en tratar epilepsia o un trastorno relacionado.

11. El compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como en la reivindicación 10, en donde el trastorno se selecciona de temblor esencial o el síndrome del miembro inquieto.

40

12. El uso del compuesto como en la Reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratar la epilepsia o un trastorno relacionado, en un sujeto con necesidad de ello.

45

50

55

60

65