(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 353 978**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06849983 .9**
(96) Fecha de presentación : **19.12.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1973541**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

(54) Título: **Uso de derivados de sulfamida heterocíclicos benzofusionados para reducir los lípidos y reducir los niveles de glucosa en sangre.**

(30) Prioridad: **19.12.2005 US 751677 P**
18.12.2006 US 611961

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2011

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, NL

(72) Inventor/es: **Smith-Swintosky, Virginia, L. y**
Reitz, Allen, B.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 60/751.677, presentada el 19 de Diciembre de 2005.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida al uso de derivados de sulfamida heterocíclicos benzofusionados para reducir los lípidos, reducir los niveles de glucosa en sangre, mejorar el control glicémico, tratar la diabetes mellitus de Tipo II, el síndrome metabólico, la hiperglicemia y trastornos relacionados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes mellitus es un término médico para la presencia de elevada glucosa en sangre. Las personas con diabetes o no producen insulina, o producen demasiado poca insulina o no responden a la insulina, dando como resultado el aumento de glucosa en la sangre. La forma de diabetes más común es la diabetes de Tipo 2, alguna vez referida como diabetes de inicio en la edad adulta o diabetes no insulinodependiente (DMNID), que puede representar >90% de la diabetes en adultos. No obstante, a medida que la población más joven padece cada vez más sobrepeso u obesidad, la diabetes de Tipo 2 se vuelve más prevalente en adolescentes y niños. La diabetes puede referirse asimismo a diabetes gestacional, diabetes de Tipo 1 o diabetes autoinmune, a veces referida como diabetes de inicio juvenil y diabetes de tipo 1 1/2, referida asimismo como diabetes autoimmune latente del adulto o LADA. La diabetes puede ocurrir debido a malos

hábitos dietéticos o carencia de actividad física (p. ej., estilo de vida sedentario), mutaciones genéticas, lesión del páncreas, fármacos (p. ej., terapias contra el SIDA) o exposición o enfermedad químicas (p. ej., esteroides) (p. ej., fibrosis quística, síndrome de Down, síndrome de Cushing). Dos tipos raros de defectos genéticos que conducen a diabetes se denominan diabetes juvenil de inicio en la madurez (DJIM) y diabetes mellitus atípica (DMA).

La diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulinodependiente o DMNID) es un trastorno metabólico que implica desrregulación del metabolismo de glucosa y resistencia a la insulina, y complicaciones a largo plazo que afectan a los ojos, los riñones, los nervios, y los vasos sanguíneos. La diabetes mellitus de Tipo II usualmente se desarrolla en la edad adulta (mediana edad o más tarde) y se describe como la incapacidad del organismo para elaborar suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su incapacidad para utilizar eficazmente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos diana). Más concretamente, los pacientes que sufren diabetes mellitus de Tipo II tienen un déficit de insulina relativo. Esto es, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, si bien son menores que los pronosticados para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

La diabetes mellitus de Tipo II está caracterizada por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones

macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en fase final, amputación de miembros e infarto de miocardio.

El Síndrome X, asimismo denominado Síndrome de Resistencia a la Insulina (SRI), síndrome metabólico, o síndrome X metabólico, es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de Tipo II y enfermedades cardiovasculares incluyendo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad.

La diagnosis de la diabetes mellitus de Tipo II incluye la evaluación de los síntomas y la medición de glucosa en orina y sangre. La determinación del nivel de glucosa en sangre es necesaria para una diagnosis precisa. Más específicamente, la determinación del nivel de glucosa en sangre en ayunas es un enfoque convencional utilizado. No obstante, se considera que la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) es más sensible que el nivel de glucosa en sangre en ayunas. La diabetes mellitus de Tipo II está asociada con la tolerancia alterada a la glucosa oral (TAG). La PTGO puede ayudar de este modo en la diagnosis de la diabetes mellitus de Tipo II, aunque generalmente no es necesaria para la diagnosis de la diabetes (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5):665-74; Tipo 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., Marzo 2000). La PTGO permite una estimación de la función secretora de las células beta pancreáticas y la sensibilidad a la insulina, que ayuda en la diagnosis de la diabetes mellitus de Tipo II y la evaluación de la gravedad o progreso de la enfermedad (p. ej., Caumo A, Bergman RN, Cobelli C,. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11):4396-402). Más concretamente, la PTGO

es extremadamente útil para establecer el grado de la hiperglicemia en pacientes con múltiples niveles de glucosa en sangre en ayunas dudosos que no han sido diagnosticados como diabéticos. Además, la PTGO es útil en pacientes sometidos a ensayo con síntomas de diabetes mellitus de Tipo II cuando se ha establecido o refutado claramente la posible diagnosis del metabolismo anormal de carbohidratos.

De este modo, la tolerancia alterada a la glucosa se diagnostica en individuos que tienen niveles de glucosa en sangre en ayunas menores de los requeridos para una diagnosis de la diabetes mellitus de Tipo II, pero tienen una respuesta de glucosa en plasma durante la PTGO entre normal y diabética: la tolerancia alterada a la glucosa es considerada un estado prediabético, y la tolerancia alterada a la glucosa (según se define mediante la PTGO) es un poderoso vaticinador del desarrollo de diabetes mellitus de Tipo II (Haffner SM, Diabet Med 1997 Aug;14 Suppl 3:S12-8).

La diabetes mellitus de Tipo II es una enfermedad progresiva asociada a la reducción de la función pancreática y/o de otros procesos relacionados con la insulina, agravada por el aumento de los niveles de glucosa en plasma. De este modo, la diabetes mellitus de Tipo II tiene usualmente una fase prediabética prolongada y varios mecanismos patofisiológicos pueden conducir a hiperglicemia y tolerancia alterada a la glucosa patológicas, por ejemplo, anomalías en la utilización y la eficacia de la glucosa, acción de la insulina y/o producción de insulina en el estado prediabético (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul;82(4):805-21).

El estado prediabético asociado con la intolerancia

a la glucosa puede estar asociado asimismo con una predisposición a obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, y presión arterial elevada, estos es, Síndrome X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Sep;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar-Abr;11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielson O, Diabet Med 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S78-84).

De este modo, el metabolismo de carbohidratos defectuoso es fundamental para la patogénesis de la diabetes mellitus de Tipo II y la tolerancia alterada a la glucosa (Dinneen SF, Diabet Med 1997 Agosto;14 Suppl 3:S19-24). De hecho, existe un continuo de tolerancia alterada a la glucosa y glucosa alterada en ayunas a diabetes mellitus de Tipo II definitiva (Ramfo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dic;26(4):771-89).

La intervención temprana en individuos con riesgo de desarrollar diabetes mellitus de Tipo II, centrándose en la reducción de la hiperglicemia o la tolerancia alterada a la glucosa patológicas puede prevenir o retrasar el progreso hacia diabetes mellitus de Tipo II y complicaciones asociadas y/o Síndrome X. Por lo tanto, tratando eficazmente la tolerancia alterada a la glucosa oral y/o los elevados niveles de glucosa en sangre, se puede prevenir o inhibir el progreso del trastorno de la diabetes mellitus de Tipo II o del Síndrome X.

La dislipidemia es un grupo de enfermedades caracterizadas por cambios o niveles anormales de concentraciones de lipoproteínas y lípidos asociados, tales como triglicérido y colesterol, en la sangre. Los lípidos son transportados a través de la corriente sanguínea en forma de lipoproteínas que consisten

esencialmente en un núcleo de moléculas apolares tales como triglicéridos y ésteres de colesterol rodeado por una envoltura de lípidos anfipáticos, primordialmente fosfolípidos. La hiperlipidemia/hiperlipoproteinemia adquirida se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio en la dieta, efectos de fármacos o compuestos, o enfermedades, tales como deficiencia tiroidea o diabetes. La hiperlipidemia/-hiperlipoproteinemia familiar está caracterizada por herencia autosómica y está asociada con un aumento del contenido de lipoproteínas y lípidos en la sangre. La hiperlipidemia/hiperlipoproteinemia familiar se subdivide hasta en cinco categorías (tipos I-V) dependiendo de la composición y tipo de partículas de lipoproteína en la sangre. Por ejemplo, en la hiperlipoproteinemia de Tipo I y Tipo IV, los triglicéridos se elevan predominantemente en quilomicrones y partículas VLDL, respectivamente. En general, hay una relación inversa entre los niveles de colesterol HDL y triglicéridos que contribuye a la dislipidemia. Si permanece sin tratamiento, la dislipidemia (p. ej., niveles bajos de colesterol HDL y altos triglicéridos o colesterol LDL) puede exacerbar otras afecciones, tales como la pancreatitis, la tolerancia anormal a la glucosa, la diabetes, la enfermedad arterial coronaria, las enfermedades cardíacas isquémicas, la aterosclerosis, la hepatoesplenomegalia, y la enfermedad de hígado graso.

La solicitud de patente internacional WO 00/61137 A1 describe el uso de derivados anticonvulsivos para reducir los lípidos.

La solicitud de patente internacional WO 02/03984 A2 describe derivados anticonvulsivos útiles para prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus de Tipo II y del

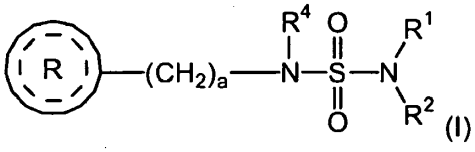
Síndrome X.

Un estudio de la eficacia relativa de los grupos sulfamato y sulfamida para la inhibición de la anhidrasa carbónica-II (CA-II) se describe en J. Med. Chem. 2005, 48(6), 1941-7.

Todavía persiste la necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con la glucosa tales como los niveles de glucosa elevados, la diabetes mellitus de Tipo II, el Síndrome X, y similares. También persiste la necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con los lípidos tales como los niveles de glucosa elevados, y la dislipidemia.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno caracterizado por niveles de glucosa elevados; y/o cualquier trastorno que está caracterizado por niveles de lípidos no normales, donde

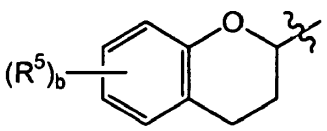
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

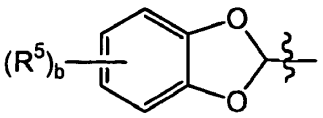
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

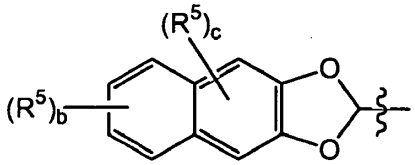
a es un número entero de 1 a 2;

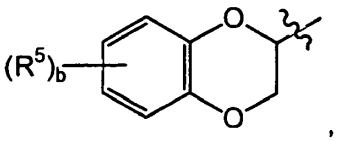


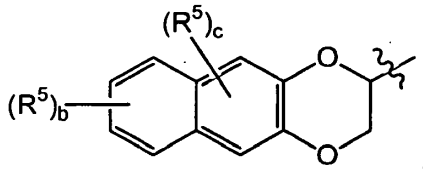
se selecciona del grupo que consiste en

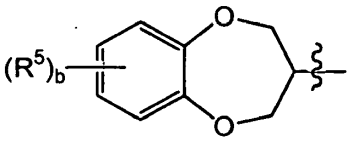




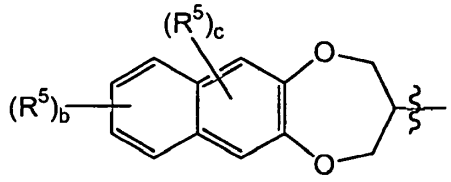








y



;

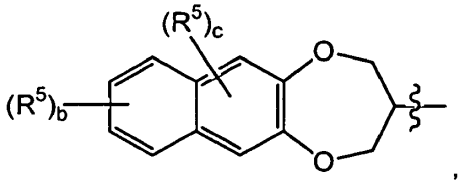
donde b es un número entero de 0 a 4; y donde c es un número entero de 0 a 2;

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

siempre que cuando

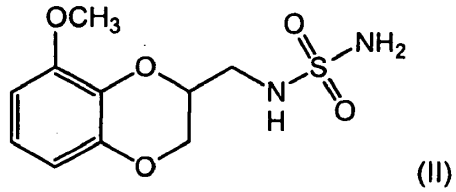


es



a es 1.

La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno caracterizado por niveles de glucosa elevados; y/o cualquier trastorno que esté caracterizado por niveles de lípidos no normales.

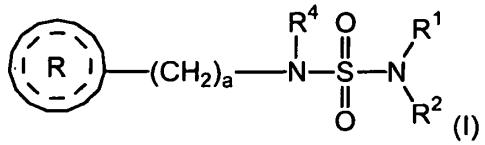
Ilustrando la invención está cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno caracterizado por niveles de glucosa elevados. En otro ejemplo, la invención está dirigida a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno que esté caracterizado por niveles de lípidos no normales.

En la presente memoria se describe el tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa que comprende la co-terapia con al menos un agente antidiabético y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). También se

describe el tratamiento de un trastorno relacionado con los lípidos que comprende la co-terapia con al menos un agente anti-lipídico y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). Se describe adicionalmente el tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa o un trastorno relacionado con los lípidos que comprende la co-terapia con al menos un agente antidiabético y/o al menos un agente anti-lipídico y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria. También se describe adicionalmente el tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa que comprende la co-terapia con un agente anti-obesidad y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno caracterizado por niveles de glucosa elevados; y/o cualquier trastorno
que está caracterizado por niveles de lípidos no normales, donde



,

a, R^1, R^2
y R^4 se definen como en la presente memoria.

En la presente memoria se describen el tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa y los trastornos relacionados con los lípidos que comprenden la co-terapia con al menos un anti-diabético y/o al menos un agente anti-lipídico y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II).

Un experto en la técnica reconocerá que el tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa y/o los trastornos relacionados con los lípidos se pueden beneficiar adicionalmente del tratamiento de los estados de sobrepeso y obesidad co-mórbidos. De este modo, los métodos de la presente descripción comprenden la co-terapia con un agente anti-obesidad y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria.

Según se utiliza en la presente memoria, el término **"trastorno relacionado con la glucosa"** se definirá como cualquier trastorno que esté caracterizado por niveles de glucosa elevados. Los trastornos relacionados con la glucosa incluyen nivel de glucosa elevado, pre-diabetes, tolerancia alterada a la glucosa oral, control glicémico escaso, Diabetes Mellitus de Tipo II, Síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglicemia y pérdida de masa muscular como resultado de hiperglicemia (caquexia).

El tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa puede comprender disminución de los niveles de glucosa, mejora del control glicémico, descenso de la resistencia a la insulina y/o prevención del desarrollo de un trastorno relacionado con la glucosa (por ejemplo prevención de que un paciente sufra tolerancia alterada a la glucosa oral o niveles de glucosa elevados a partir

del desarrollo de diabetes mellitus de Tipo II).

Según se utiliza en la presente memoria, el término **"trastorno relacionado con los lípidos"** se definirá como cualquier trastorno que esté caracterizado por niveles de lípidos no normales. Los trastornos relacionados con los lípidos incluyen niveles de triglicéridos elevados, bajo colesterol HDL y dislipidemia, preferiblemente niveles de triglicéridos elevados o bajos niveles de colesterol HDL. El tratamiento de los trastornos relacionados con los lípidos puede comprender la disminución de los triglicéridos, la elevación del colesterol HDL y/o la mejora de la razón triglicérido/HDL.

Según se utiliza en la presente memoria, el término **"agente anti-diabético"** significara cualquier agente farmacéutico que disminuya los niveles en sangre, mejore el control glicémico y/o mejore la sensibilidad a la insulina. Los agentes anti-diabéticos útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus de Tipo II y el Síndrome X incluyen, sulfonilureas, meglitinidas, agentes que modifican la secreción de insulina, biguanidas, tiazolidinodionas, agonistas de PPAR-gamma, moduladores del receptor de Retinoide X (RXR), agentes insulinosensibilizadores, inhibidores de la alfa-glucosidasa, insulinas, miméticos de insulina de molécula pequeña, inhibidores del co-transportador de Na-glucosa, agonistas de amilina, antagonistas de glucagón, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de DPPIV.

Los ejemplos adecuados de los agentes antidiabéticos incluyen, exenatida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, repaglinida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, isaglitazona (known as MCC-555), ácido 2-

[2-[(2R)-4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-bencenoacético, GW2570, targretina, ácido 9-cis-retinoico, acarbosa, miglitol, L-783281, TE-17411, T-1095, BAY-279955, florizina, pramlintida, insulina de acción regular, insulina de acción rápida, insulina de acción intermedia, insulina de acción lenta, insulina inhalada, análogos de insulina, acetohexamida, buformina, gliboruride, glihexamida, glimidina, linoglirida, palmoxirato, zopolrestat; etoformina, glicalzida, glipinamida.

Más concretamente, los agentes antidiabéticos incluyen:

(a) Sulfonilureas, que aumentan la producción de insulina estimulando las células beta pancreáticas, y por lo tanto actúan como secretagogos de insulina. El mecanismo de acción primario de la sulfonilureas es el cierre de los canales de potasio sensibles al ATP en la membrana plasmática de las células beta, iniciando una cadena de eventos que dan como resultado la liberación de insulina. Los ejemplos adecuados de las sulfonilureas incluyen, pero no están limitados a clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida;

(b) Meglitinidas, otra clase de secretagogos de insulina, que tienen un mecanismo de acción distinto del de las sulfonilureas. Los ejemplos adecuados de las meglitinidas incluyen, repaglinida;

(c) Agentes que modifican la secreción de insulina tales como Péptido 1 de tipo Glucagón (GLP-1) y sus miméticos, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y sus miméticos, Exendina y sus miméticos, e Inhibidores de la Dipeptil Proteasa (DPPIV);

(d) Biguanidas que disminuyen la producción de

glucosa en el hígado e incrementan la absorción de glucosa. Los ejemplos adecuados incluyen, metformina;

(e) Tiazolidinodionas, fármacos insulino-sensibilizadores que disminuyen la resistencia periférica a la insulina aumentando los efectos de la insulina en órganos y tejidos diana. Estos fármacos se unen y activan los receptores nucleares, el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR-gamma) que aumenta la transcripción de genes sensibles a la insulina específicos. Los ejemplos de agonistas de PPAR-gamma adecuados son las tiazolidinodionas que incluyen rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, isaglitazona (conocida como MCC-555), ácido 2-[2-[(2R)-4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-bencenoacético. Adicionalmente, las no tiazolidinodionas actúan asimismo como fármacos insulinosensibilizadores, e incluyen, GW2570;

(f) Moduladores del receptor X retinoide (RXR), también fármacos insulinosensibilizadores, que incluyen, targretina, ácido 9-cis-retinoico;

(g) Otros agentes insulinosensibilizadores incluyen INS-1, inhibidores PTP-1B, inhibidores de GSK3, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;

(h) Inhibidores de alfa-glucosidasa que actúan inhibiendo la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, de este modo estos inhibidores retrasan la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen con posterioridad en el intestino, reduciéndose de ese modo el pico de glucosa post-prandial. Los ejemplos adecuados incluyen, acarbosa y miglitol;

(i) Insulinas, incluyendo insulinas de acción

regular o rápida, de acción intermedia, y de acción lenta, insulina inhalada y análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias mínimas en la secuencia de aminoácidos natural. Las insulinas modificadas pueden tener una acción de comienzo más rápido y/o una duración de la acción más lenta;

(j) Miméticos de insulina de molécula pequeña, incluyendo, L-783281, TE-17411;

(k) Inhibidores del co-transportador de Na-glucosa que inhibe la reabsorción renal de glucosa tales como T-1095, T-1095A, florizina;

(l) Agonistas de amilina que incluyen, pramlintida; y

(k) Antagonistas de glucagón tales como AY-279955.

Según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, el término "agente anti-lipídico" significará cualquier agente farmacéutico capaz de disminuir los triglicéridos, disminuir los lípidos, elevar los niveles de HDL o mejorar la razón triglicérido/colesterol HDL. Los ejemplos adecuados incluyen, agentes anti-lipidémicos, resinas de ácidos biliares, inhibidores de la absorción de colesterol, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (es decir estatinas). Preferiblemente, el agente anti-lipídico es una estatina seleccionada del grupo que consiste en atorvastatina (Lipitor), cerivastatina (Baycol), fluvastatina (Lescol), lovastatina, (Mevacor), pravastatina (Pravacol), rosuvastatina (Crestor), simvastatina (Zocor).

Según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, el término **"agente antiobesidad"** significará cualquier agente farmacéutico

que trate la obesidad, promueva la pérdida de peso y/o suprima el apetito. Los ejemplos adecuados de los promotores de la pérdida de peso incluyen, rimonabant, olistat, sibutramina, mazindol, benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenilpropanolamina, efedrina, quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina, dexfenfluramina, apomorfina, Exendina, dehidroepiandrosterona, etiocolandiona, testosterona, oxandrolona, topiramato, y similares. Preferiblemente, el agente promotor de la pérdida de peso es rimonabant, topiramato, olistat o sibutramina.

El término **"sujeto"** según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término **"cantidad terapéuticamente eficaz"** según se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado.

Cuando se describe en la presente memoria una co-terapia o terapia combinada, que comprende la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más agentes anti-diabéticos y/o anti-lipídicos, "cantidad terapéuticamente eficaz" significará la cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de manera que el efecto combinado logra la respuesta biológica o médica deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de co-terapia que

comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente anti-diabético y/o anti-lipídico sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y la cantidad del antidepresivo que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Adicionalmente, los expertos en la técnica reconocerán que en caso de co-terapia con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y/o la cantidad del agente anti-diabético y/o anti-lipídico individualmente puede ser o no terapéuticamente eficaz.

Según se utiliza en la presente memoria, los términos **"co-terapia"** y **"terapia combinada"** significará el tratamiento de un sujeto que lo necesite mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) combinados con uno o más agentes anti-diabéticos y/o anti-lipídicos, donde el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente anti-diabético y/o anti-lipídico se administran mediante cualquier método adecuado, simultáneamente, secuencialmente, separadamente o en una sola formulación farmacéutica. Cuando el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente o los agentes anti-diabéticos y/o anti-lipídicos se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosificaciones administradas al día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. El compuesto o los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente o los agentes anti-diabéticos y/o anti-lipídicos se pueden administrar a través de la misma o diferentes rutas de administración. Los ejemplos de los métodos de administración adecuados incluyen, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica,

y rectal. Los compuestos se pueden administrar igualmente directamente al sistema nervioso incluyendo, las rutas de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal mediante liberación a través agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. El compuesto o los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y el agente o los agentes anti-diabéticos y/o anti-lipídicos se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternativos, a la misma o diferentes veces durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o sencillas.

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 más 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 invención 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.

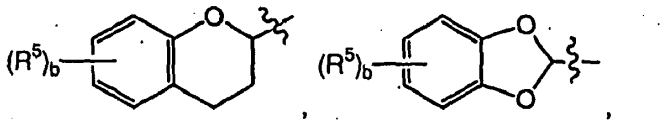
En una realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 2. En

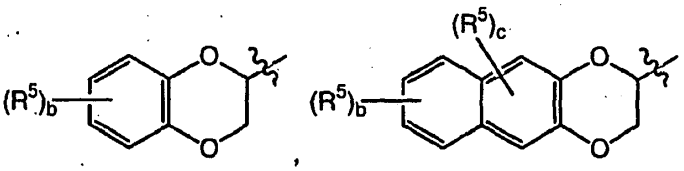
otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 1. En otra realización más de la presente invención la suma de b y c es un número entero de 0 a 2, preferiblemente un número entero de 0 a 1. En otra realización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

En una realización de la presente invención,

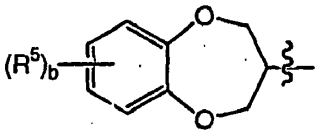


se selecciona del grupo que consiste en





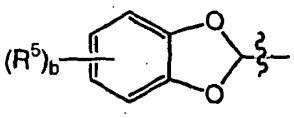
y

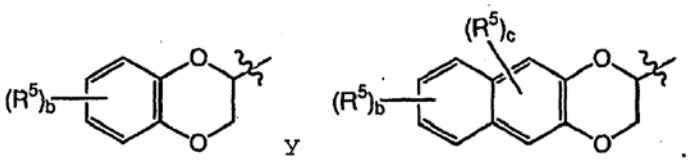


En otra realización de la presente invención,



se selecciona del grupo que consiste en





En una realización de la presente invención,

R

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-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo).

En otra realización de la presente invención,

R

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

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

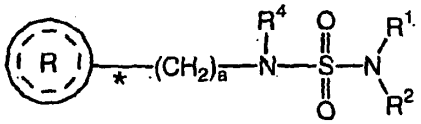
En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula (I) está presente en forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida, donde el % de enriquecimiento enantiomérico (% ee) es mayor de aproximadamente 75%, preferiblemente mayor de aproximadamente 90%, más preferiblemente mayor de aproximadamente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

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en la presente memoria (es decir R^1, R^2, R^3, R^4, X-Y y A) se seleccionan independientemente para que sean un

sustituyente individual o cualquier subgrupo de sustituyentes seleccionados de la lista completa definida en la presente memoria.

Los compuestos representativos de la presente invención, se enumeran en la Tabla 1 de más abajo. Los compuestos adicionales de la presente invención se enumeran en la Tabla 3. En las Tablas 1 y 2 de más abajo, la columna encabezada con "estereo" define la estereo-configuración del átomo de carbono del heterociclo anclado al enlace marcado con un asterisco. Cuando no se enumera ninguna denominación, el compuesto se preparó en forma de una mezcla de estereo-configuraciones. Cuando se enumera una denominación "R" o "S", la estereo-configuración estuvo basada en la sustancia de partida enriquecida enantioméricamente.

Tabla 1: Compuestos Representativos de Formula (I)

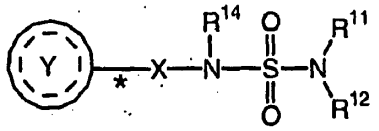


Núm. ID		**Estéreo**	**$(CH_2)_a$**	**NR^4**	**R^1**	**R^2**
1	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH_2	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH_2	NH	H	H
3	3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo)		CH_2	NH	H	H
4	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
5	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH_2	NH	H	H

6	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH_2	NH	metilo	metilo
7	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH_2	$N(CH_3)$	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
10	2-(cromanilo)		CH_2	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
15	2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo)		CH_2	NH	H	H
16	2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH_2CH_2	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
19	2-(7-metilo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H

30	2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
35	2-(4-metilo-benzo[1,3]dioxolilo)		CH_2	NH	H	H

Tabla 2: Compuestos Adicionales de la Presente Invención



Núm. ID		**Estereo**	**X**	**NR^{14}**	**R^{11}**	**R^{12}**
23	2-(5-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonilo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonilo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH_2	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetilo-2,3-dihidro-benzo[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

Según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, **"halógeno"** significará cloro, bromo, flúor y yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, el término **"alquilo"** utilizado 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, pentilo. A no ser que se indique lo contrario, **"inferior"** cuando se utiliza con alquilo significa una composición de cadena carbonada de 1-4 átomos de carbono.

Según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, **"alcoxi"** denotará un radical éter con oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi.

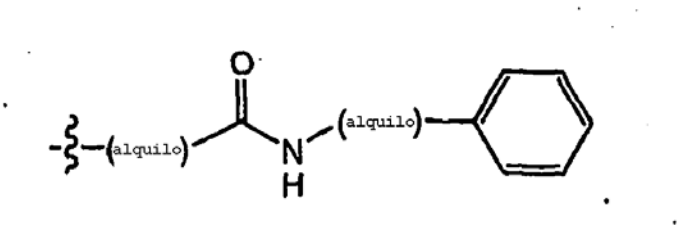
Según se utiliza en la presente memoria, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

Cuando a grupo concreto está **"sustituido"** (p. ej., alquilo, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, muy preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionado independientemente de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término **"independientemente"** significa que cuando son posibles más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de esta descripción, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de anclaje. De este modo, por ejemplo, un sustituyente **"fenil-**

alquilamino-carbonil-alquilo" hace referencia a un grupo de fórmula



Las abreviaturas utilizadas en la memoria, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son las siguientes:

DCC = Diciclohexil Carbodiimida
DCE = Dicloroetano
DCM = Diclorometano
DIPEA o DIEA
= Diisopropiletilamina
DMF = N,N-Dimetilformamida
DMSO = Dimetilsulfóxido
EDC = Etilcarbodiimida
Et_3N o TEA
= Trietilamina
Et_2O = Éter Dietílico
EA o EtOAc
= Acetato de etilo
EtOH = Etanol
IPA = 2-propanol
Hept = Heptano
HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol
HPLC = Cromatografía Líquida de Alta Presión
LAH = Hidruro de Litio y Aluminio
M o MeOH
= Metanol
NMR = Resonancia Magnética Nuclear
Pd-C = Catalizador de Paladio sobre Carbono
RP HPLC

= Cromatografía Líquida de Alta Presión de Fase Inversa

RT o rt
= Temperatura ambiente

TEA = Trietilamina

TFA = Ácido Trifluoroacético

THF = Tetrahidrofurano

TLC = Cromatografía en capa fina

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, estos pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como formas polimorfas y se pretende que como tales estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende que tales solvatos estén incluidos dentro del alcance de esta invención.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención hacen referencia a **"sales farmacéuticamente aceptables"** no tóxicas. Otras sales pueden, no obstante, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que, por ejemplo, pueden estar formadas 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 o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un radical ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario. De este modo, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, 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, trietyoduro y valerato.

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

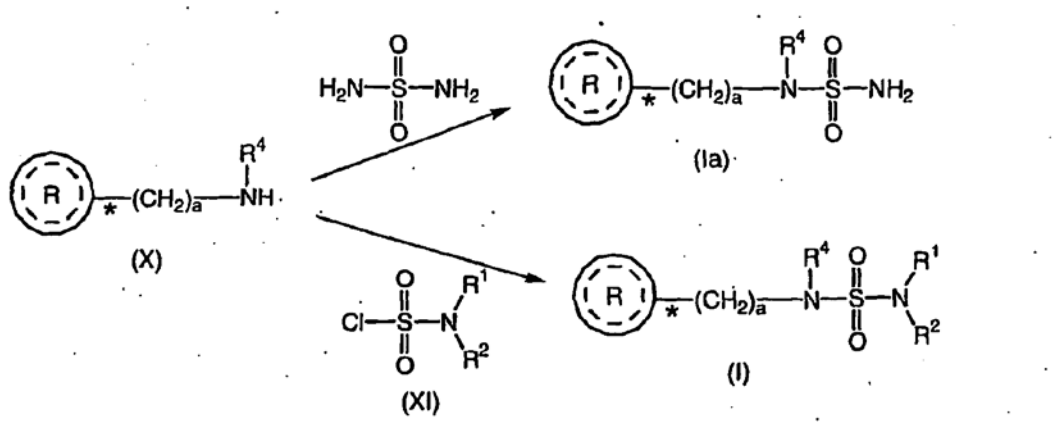
ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-

acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, 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 α-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 nicotínco, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánnico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de

acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 1.



Esquema 1

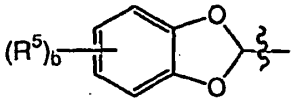
Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferiblemente donde la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, y similares, preferiblemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ia).

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

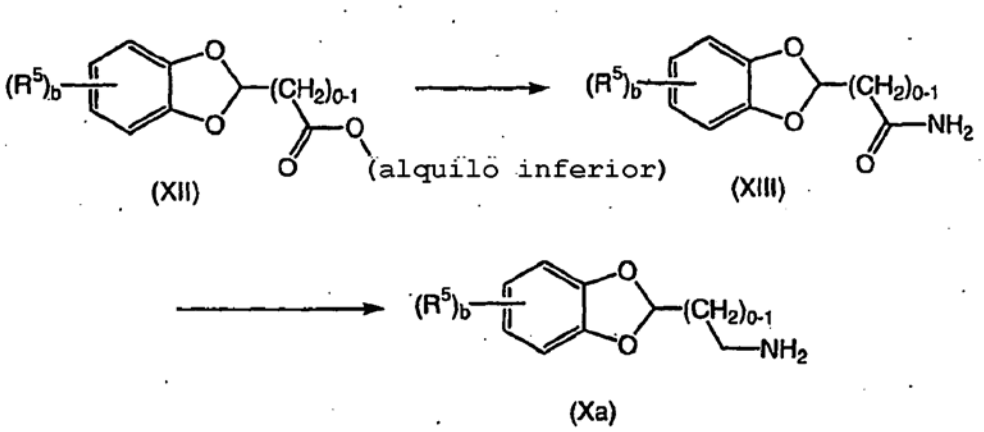
Los compuestos de fórmula (X) donde



es



se puede preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 2.



Esquema 2

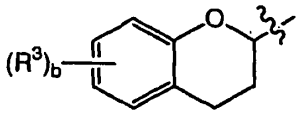
Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante un método conocido (por ejemplo como se ha descrito en el Esquema 3 anterior) se hace reaccionar con NH_4OH, un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

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

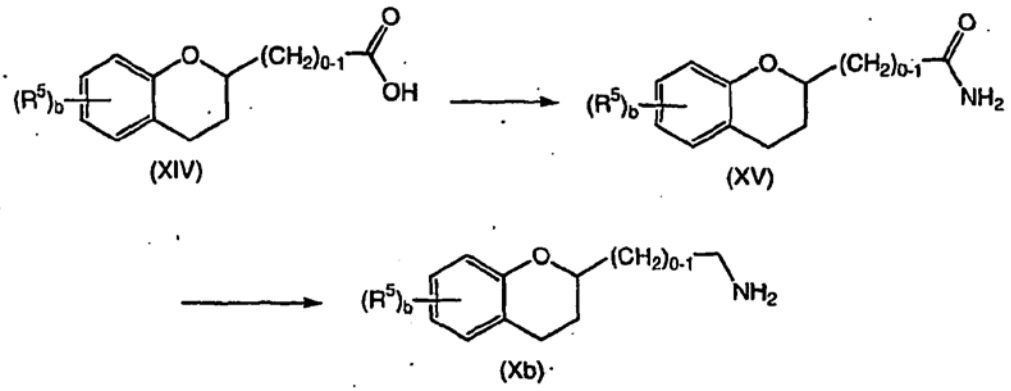
Los compuestos de fórmula (X) donde



se selecciona entre



se puede preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 3.



Esquema 3

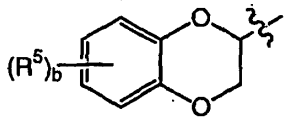
Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con NH_4OH, en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, y similares, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XV).

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

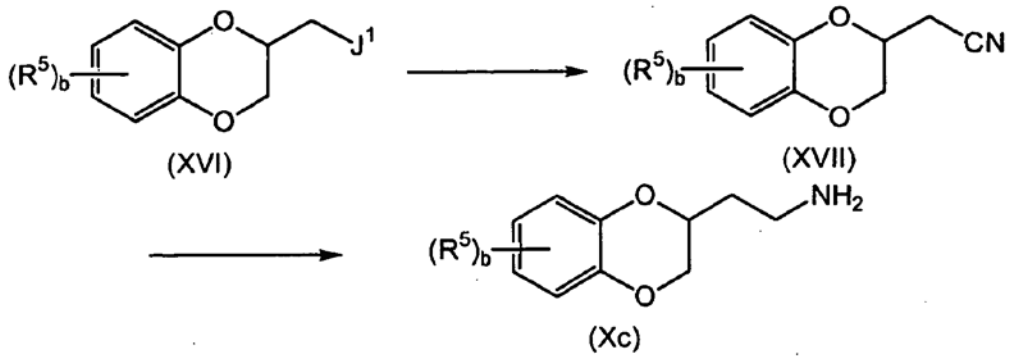
Los compuestos de fórmula (X) donde



se selecciona entre



y donde a es 2, se puede preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 4.



Esquema 4

Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) donde J^1 es un grupo eliminable adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos (por ejemplo, activando el correspondiente compuesto donde J^1 es OH), se hace reaccionar con un cianuro tal como cianuro de potasio, cianuro de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como DMSO, DMF, THF, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVII).

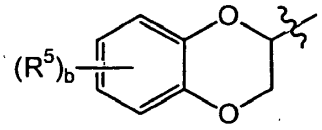
El compuesto de fórmula (XVII) se reduce de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante reacción con un agente reductor adecuado tal como LAH, borano, y similares, para producir el correspondiente compuesto de

fórmula (Xc).

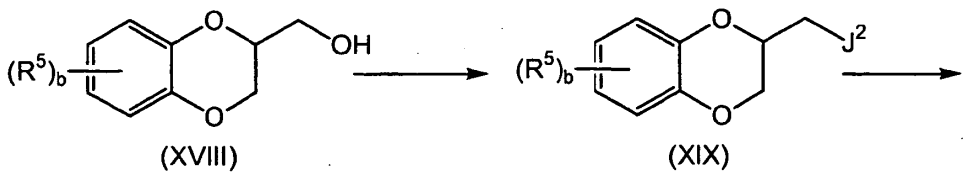
Los compuestos de fórmula (X) donde

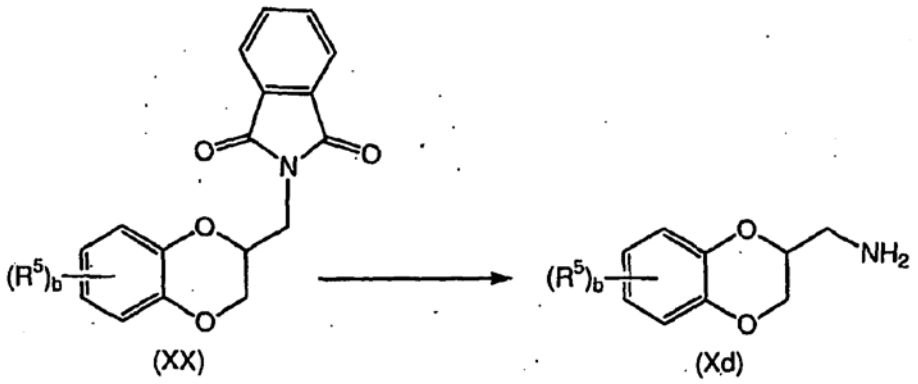


se selecciona entre



y donde a es 1, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 5.





Esquema 5

Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos se activa, de acuerdo con un método conocido, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIX), donde J^2 es un grupo eliminable adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato, y similares.

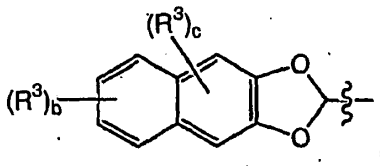
El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con una sal ftalimiduro tal como ftalimiduro de potasio, ftalimiduro de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, y similares, preferiblemente, a una temperatura elevada en el intervalo de 50°C a aproximadamente 200°C, más preferiblemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XX).

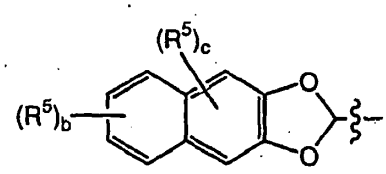
El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con N_2H_4, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol, y similares, preferiblemente, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente, a aproximadamente temperatura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

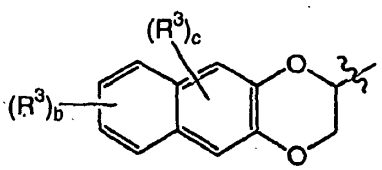
Un experto en la técnica reconocerá que compuestos de fórmula (X) donde

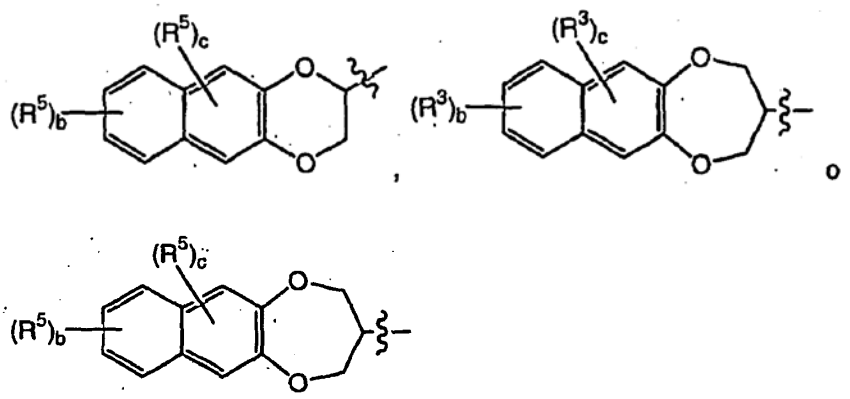


se selecciona entre









se pueden preparar de un modo similar de acuerdo con métodos conocidos o por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento esbozado en los Esquemas 2 a 5 anteriores, seleccionando y sustituyendo los compuestos fusionados con naftilo correspondientes para las sustancias de partida benzo-fusionadas.

Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando se desea un solo enantiómero (o una mezcla de enantiómeros donde un enantiómero está enriquecido) de un compuesto de fórmula (X), los procedimientos anteriores descritos en los Esquemas 1 a 5 se pueden aplicar sustituyendo el enantiómero individual correspondiente (o mezcla de enantiómeros donde un enantiómero está enriquecido) por la sustancia de partida apropiada.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando se puede llevar a cabo una etapa de reacción de la presente invención en una variedad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción se puede llevar a cabo también en una mezcla de disolventes o sistemas disolventes adecuados.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden

separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus componentes enantioméricos mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tales como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos se pueden resolver asimismo mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del agente auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera 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 de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los 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 una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más

de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). De este modo para las preparaciones orales líquidas tales como las suspensiones, los elixires y las soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como los polvos, las cápsulas y los comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes. Las preparaciones orales sólidas se pueden recubrir asimismo con sustancias tales como azúcares o recubrir entéricamente para modular el sitio de absorción principal. Para la administración parenteral, el portador consistirá usualmente de agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta descripción, se mezclan íntimamente uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma preparación deseada para su administración, p. ej., oral o parenteral tal como

intramuscular. Al preparar las composiciones en una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De este modo, para las preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, las suspensiones, los elixires y las soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes; para las preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, los polvos, las cápsulas, las cápsulas oblongas, las cápsulas de gel y los comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrir con un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para la administración parenteral, el portador comprenderá usualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o par la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes suspensores apropiados y similares. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyectable, cucharadita, una cantidad de ingrediente activo necesaria para entregar una dosis eficaz como se ha descrito antes. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyectable, supositorio, cucharadita, de aproximadamente 0,1-1000 mg y se puede administrar a una dosificación de aproximadamente 0,01-

200,0 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0,5-50 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 1,0-25,0 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0,5-10,0 mg/kg/día, muy preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg/kg/día, o cualquiera de esos intervalos. Las dosificaciones, no obstante, pueden variarse dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la afección que esté siendo tratada y el compuesto que se esté empleando. Se puede emplear el uso administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para su administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para su administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para su inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, p. ej. ingredientes para comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla

homogénea de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere significar que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito antes que contiene de 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que aporte la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, los comprimidos o las píldoras pueden comprender un componente de dosificación interno y uno externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden utilizar una variedad de sustancias para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales sustancias algunos ácidos poliméricos con sustancias 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 su administración oralmente o mediante inyectable incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo,

aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

El tratamiento de la depresión descrito en la presente descripción se puede llevar a cabo asimismo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto, y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, cápsulas oblongas, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para su administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en

dosis divididas dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos del la presente invención se pueden administrar en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en esta técnica. Para administrarla en forma de un sistema de liberación transdérmico, la dosificación de administración será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

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

El líquido se forma en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizado tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para su administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea su administración intravenosa.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de la depresión.

La dosificación diaria de los productos puede variarse a lo largo de un amplio intervalo de 0,01 a 200 mg/kg por ser humano adulto al día o cualquiera de sus intervalos. Para su administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Normalmente se suministra una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Las dosificaciones óptimas que se van a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente concreto que esté siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

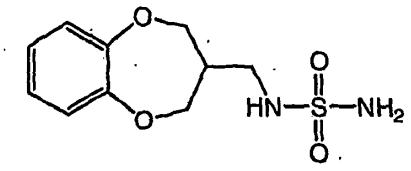
Un experto en la técnica reconocerá que, que las pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* utilizando modelos celulares y/o animales conocidos y aceptados generalmente son predictivas de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la técnica advertirá adicionalmente que se pueden completar pruebas clínicas incluyendo pruebas clínicas realizadas por primera vez en seres humanos, de intervalo de dosificación y de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que sufren un trastorno dado, de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención.

Ejemplo 1

((13,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Compuesto Núm. 3)



Se combinaron catecol (5,09 g, 46,2 mmoles) 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 mmoles) y la reacción continuó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía (etilo éter al 2% en hexano) produjo 3-metilen-3,4-dihidro-2H-

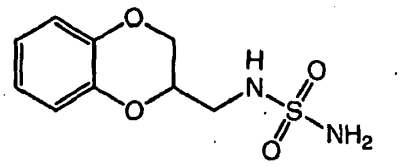
benzo[b][1,4]dioxepina en forma de un aceite incoloro.
EM (ESI): 163,2 ($M+H^+$)
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

Se disolvió 3-metilen-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmoles) 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 RT durante 5 horas. Se añadió ácido aminosulfónico (6,97 g, 61,6 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$. La solución se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía (metanol de 2% a 8% en diclorometano) para producir ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina en forma de un aceite incoloro.
EM (ESI): 180,1 ($M+H^+$)
RMN H1 (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).

Se combinaron ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmoles) y sulfamida (3,11 g, 32,4 mmoles) en dioxano seco (60 ml) y se calentaron a reflujo durante la noche. Se añadió cloroformo y el precipitado se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía (acetona de 2% a 8% en diclorometano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
258,8 ($M+H^+$)
RMN H1 (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 Núm. 1)



Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmoles) y sulfamida (5,1 g, 53 mmoles) 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 descartó. El producto filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna instantánea (DCM:Metanol - 10:1) para producir un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en DCM para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

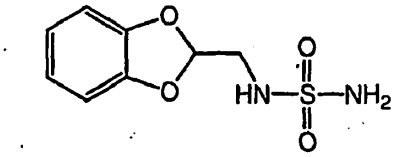
pf: 97,5 - 98,5°C

Análisis Elemental:	
Anál Calculado:	C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13
Anál Encontrado:	C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

RMN H^1 (DMSO d6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (s ancho, 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 Núm. 2)



Se combinaron catecol (10,26 g, 93,2 mmoles), metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 40,3 g, 186 mmoles), y dicloroacetato de metilo (13,3 g, 93,2 mmoles) en metanol seco (100 mL). La solución se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y después se redujo su 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 hasta un sólido de color pardo, y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) para producir éster metílico de ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro.

EM (ESI): 195,10 ($M+H^+$).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (c, *J* =7 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Al éster metílico de ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (7,21 g, 40,0 mmoles) se le añadió hidróxido de amonio (29% en agua, 10 mL) y suficiente acetonitrilo para hacer la mezcla homogénea (-5 mL). La solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se añadió agua destilada. El amiduro de ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico precipitó en forma de un sólido de color blanco y se recogió mediante filtración y se utilizó sin purificación adicional.

EM (ESI): 160,00 ($M+H^+$)

RMN H1 (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).

El amiduro de ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF, 100

mL). Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (LAH, 1 M en THF, 39,5 mL, 39,5 mmoles) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua destilada para destruir 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 para producir C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina en forma de un aceite incoloro.

EM (ESI): 152,1 ($M+H^+$)

RMN H1 (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 3,13 (d, *j* = 4 Hz, 2H)

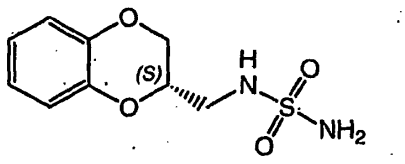
Se combinaron benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmoles) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmoles) en dioxano seco (50 mL) y la solución se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona de 2% a 10% en diclorometano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM (ESI): 230,0 ($M+H^+$)

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$), 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 Núm. 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 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 para producir un sólido de color blanco que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM:Metanol - 50:1) para producir ((2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol en forma de un sólido.

El sólido (13,3 g, 68 mmoles) se disolvió en piridina (85 mL) se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (13,0 g, 68 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20h. La reacción se diluyó con éter dietílico (1 L) y HCl 1 N (1,2 L). La capa orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (500 mL), 4 veces con agua (150 mL), una vez con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío para producir un sólido de color blanco que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (Hept:EA - 2:1) para producir éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico en forma de un sólido de color blanco.

El sólido de color blanco se combinó con ftalimiduro de potasio (14,4 g, 78 mmoles) en DMF (250 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1,5 L) agitada vigorosamente y se agitó durante 30 min. El sólido de color 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 para producir una (2S)-2-(2,3-Dihidro-

benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido polvoroso de color blanco.

El sólido polvoroso de color blanco se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmoles) 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 de color blanco se filtró y se lavó con EtOH de nueva aportación (se descartó el sólido) y el producto filtrado se evaporó a vacío hasta un sólido, que se repartió entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución en éter dietílico se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM:MeOH - 10:1) para producir un aceite. Una porción del aceite (4,82 g, 29 mmoles) en 2-propanol (250 mL) se trató con HCl 1 N (30 mL) y se calentó en un baño de vapor de agua hasta que se volvió homogénea y se dejo enfriar a temperatura ambiente. Al cabo de 3 h, la mezcla se enfrió con hielo durante 2 h. Se separó mediante filtración un sólido escamoso de color blanco (la sal de HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) y después se recristalizó de nuevo en 2-propanol para producir un sólido de color blanco.
$[\alpha]_D$ = -69,6 (c = 1,06, EtOH)

El sólido de color blanco se repartió entre DCM y NaOH diluido, y el DCM se secó ($NaSO_4$) y se evaporó a vacío para producir (2S)-C-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina en forma de un aceite.
$[\alpha]_D$ = -57,8 (c = 1,40, $CHCl_3$)

El aceite (2,1 g, 12,7 mmoles) y sulfamida (2,44 g, 25,4 mmoles) se sometieron a reflujo en dioxano (75 mL)

durante 2 h y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM:MeOH 10:1) para producir un sólido de color blanco, que se recristalizó en DCM para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

pf 102-103°C

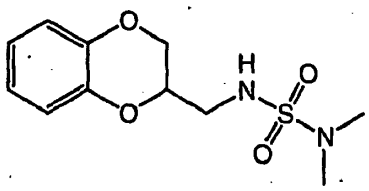
$[\alpha]_D$ = -45,1° (c = 1,05, M);

RMN H^1 (DMSOd6) δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (s ancho, 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:	
Anál Calculado:	C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13
Anál Encontrado:	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 Núm. 6)



La 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmoles) y trietilamina (1,52 g, 15 mmoles) se combinaron en DMF (10 mL) y se enfriaron en un baño de hielo a medida que se añadía cloruro de dimetilsulfamoilo (1,44 g, 10 mmoles. La mezcla de reacción se agitó después durante 3 hr con refrigeración continua. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la solución en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío para producir un aceite. El aceite se purificó utilizando

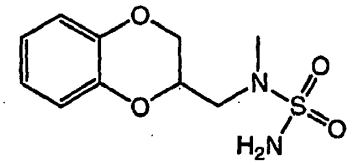
cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo:Heptano - 1:1) para producir un sólido de color blanco, que se recristalizó (acetato de etilo/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido flocular de color blanco.
pf 76 - 78°C
EM 273 (MH^+)

Análisis Elemental:	
Anál Calculado:	C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78
Anál Encontrado:	C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90

RMN H1 ($CDCl_3$) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (m ancho, 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 Núm. 7)



Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-benzdioxin-2-ilmetilamina racémica (825 mg, 5 mmoles) en formiato de etilo (15 mL), se sometió a reflujo durante 30 min y se evaporó a vacío para producir N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida en forma de un aceite.

El aceite en éter dietílico (25 mL) se trató con LAH 1 M en THF (9,0 mL, 9,0 mmoles) a 0°C y se agitó durante

5 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se sofocó con agua (0,50 mL), seguido de 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 producto filtrado se evaporó a vacío para producir un residuo que se repartió entre HCl 1 N y éter dietílico. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH 1N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío para producir (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxiri-2-ilmetil)-metil-amina en forma de un aceite.

EM 180 (MH^+)

RMN H1 ($CDCl_3$) 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 mmoles) y la sulfamida (820 mg, 8,5 mmoles) se combinaron en dioxano (15 mL), se sometieron a reflujo durante 1,5 h y se evaporaron a vacío para producir un residuo bruto. El residuo se purificó vía cromatografía en columna (acetato de etilo/Heptano 1:1) y el sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo/Hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

pf 97-98°C

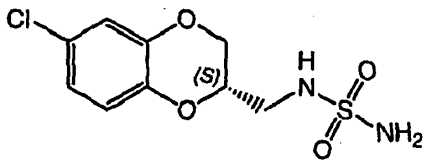
EM 257 (M^{-1})

Análisis Elemental:	
Anál Calculado:	C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41
Anál Encontrado:	C, 46,48; H, 5,65; N, 10,90; S, 12,07

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (s ancho, 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 Núm. 8)



Siguiendo el procedimiento esbozado en el Ejemplo 4 anterior, el 4-clorocatecol se hizo reaccionar para producir una mezcla de (2S)-C-(7-Cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina y (25)-C-(6-Cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (razón aprox. 3:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro mediante RP HPLC).

La mezcla se disolvió en 2-propanol (100 mL) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico hasta que se logró un pH = 1,0. La sal hidrocloruro que precipitó se filtró (2,65 g) y se re-cristalizó en metanol/IPA para producir cristales de color blanco. Los cristales de color blanco se repartieron entre DCM y NaOH diluido. El DCM se secó y se evaporó a vacío para producir (2S)-C-(6-Cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina purificada en forma de un aceite.

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

El aceite (7,75 mmoles) y la sulfamida (1,50 g, 15,5 mmoles) 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 para producir un sólido. El producto se purificó vía columna instantánea utilizando DCM/metanol 20:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM 277 (M^{-1})

$[\alpha]_D$ = -59,9° (c =1,11, M)

RMN H^1 ($CDCl_3$) 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)

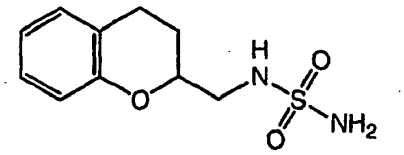
Análisis Elemental:	
Anál Calculado:	C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05
Anál Encontrado:	C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99,

Los productos filtrados de la sal hidrocloruro de (2S)-C-(6-Cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina cristalizada preparada antes se recuperaron (aprox. isómeros 1:1 de 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron a vacío para producir un sólido, que se repartió entre DCM (200 mL) y NaOH diluido (0,5 M, 50 mL). La solución en DCM se lavó una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir un aceite, que se purificó vía HPLC de fase inversa (ACN 10 - 50% con TFA al 0,16% en agua con TFA al 0,20%) para producir (2S)-C-(7-Cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina en forma de un residuo.

El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmoles) en dioxano (25 mL) y se sometió a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a vacío para producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna instantánea utilizando DCM/metanol - 10:1 para producir (2S)-(-)-N-(7-Cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida en forma de un sólido de color blanco.
EM 277 (M^{-1})
RMN H1 ($CDCl_3/CD_3OD$) 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 Núm. 10)



El ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmoles) y HOBT (3,86 g, 25 mmoles) se combinaron en DCM (40 mL) y DMF (10 mL). Se añadió Dimetilaminopropil-etilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. se añadió Hidróxido de amonio (2,26 mL, 33,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16h. 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. El DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase en DCM combinada se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo) para producir un aceite.

El aceite (5,35 g, 30 mmoles) en THF (90 mL) se agitó a medida que se añadía LAH 1 M en THF (36 mL, 36 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se sofocó con agua, se agitó durante 2 horas, la solución se decantó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir C-croman-2-il-metilamina en forma de una amina oleosa.

La amina oleosa (1,63 g, 10 mmoles) y la sulfamida (1,92 g, 20 mmoles) se combinaron en dioxano (50 mL) y se llevaron a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió y se evaporó a vacío para producir un aceite, que se

purificó vía cromatografía en columna (DCM:Metanol 10:1) para producir un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para producir croman-2-ilmetilsulfamida en forma de un sólido de color blanco.

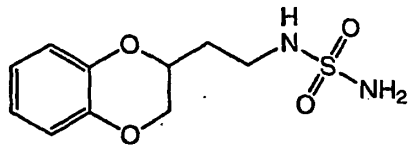
pf 100-101°C

EM 241 (M^{-1})

Análisis Elemental:	
Anál Calculado:	C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23
Anál Encontrado:	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 Núm. 16)



Se añadió cianuro de potasio (2,05 g, 31,5 mmoles) a 2-bromometil-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxina) (6,87 g, 30 mmoles) 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 (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir 2-cianometil-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxina) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H1 ($CDCl_3$) δ 6,89 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,2, 11,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,1, Hz, 2H)

La 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) se

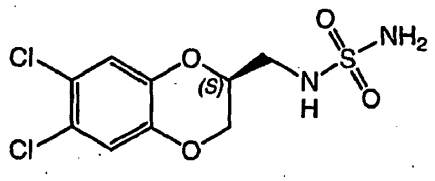
disolvió en THF (50 mL) y se añadió BH_3 1 M en THF (80 mL, 80 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 16h. enfriando con un baño de hielo, se le añadió HCl 2N hasta que se logró pH = 1,0. La mezcla de reacción se agitó después durante 1h a temperatura ambiente y se evaporó a vacío para producir un aceite. El aceite se repartió entre NaOH 3N y éter dietílico, y la solución en éter dietílico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina bruta.
EM $(M+H)^+$ 180.

La 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina bruta en dioxano (100 mL) se combinó con sulfamida (3,0 g, 31 mmoles) y se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió y se evaporó a vacío para producir un sólido de color naranja, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH - 10:1) para producir un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en DCM para producir el compuesto del título en forma de un sólido.
EM (M-1) 257
MP 101-103°C (corr)
RMN H1 ($CDCl_3$): δ 6,86 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 7,4, 11,3 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 6,4, 12,9 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 6,5, 12,9, 2H).

Análisis Elemental:	
Medido:	C, 46,48; H, 5,60; N, 10,81; S, 12,41
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 Núm. 29)



El 4,5-diclorocatecol (8,6 g, 48 mmoles) y carbonato de potasio (6,64 g, 48 mmoles) se agitaron en DMF (200 mL). Se añadió tosilato de (2R)-glicidilo (9,12 g, 40 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua helada (600 mL) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, dos veces con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío para producir un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin)metanol.

El aceite de (2S)-2-(6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin)metanol (6,4 g, 27 mmoles) se disolvió en piridina (50 mL) se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,2 g, 27 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y HCl 1 N (750 mL) y la capa orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (250 mL), una vez con agua (150 mL), dos veces con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío para producir un sólido de color amarillo claro de éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico.

RMN H1 (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).

El éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico (8,0 g, 20,5 mmoles) se combinó con ftalimiduro de potasio (6,1 g, 33 mmoles) en DMF (75 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió agua agitada vigorosamente (0,5 L) y después se agitó durante 30 min. El sólido de color blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2%, y agua de nuevo y después se dejó secar a aire para producir (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (6,0 g, 80%) en forma de un sólido polvoroso de color blanco.

El sólido polvoroso de color blanco se combinó con hidrazina (1,06 g, 33 mmoles) en EtOH (80 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N para ajustar la mezcla de reacción a pH 1,0 y la mezcla de reacción se agitó después durante 15 min. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con EtOH de nueva aportación (se descartó el sólido) y el producto filtrado se evaporó a vacío hasta un sólido, que se repartió entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución en éter dietílico se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para producir un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).
RMN H1 (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)

Una porción del aceite (3,8 g, 16 mmoles) y

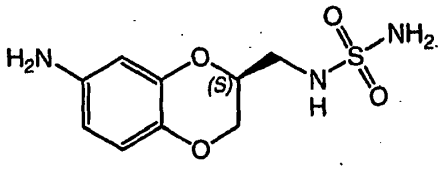
sulfamida (3,1 g, 32,4 mmoles) se sometieron a reflujo en dioxano (100 mL) durante 2 h y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM:MeOH 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se recristalizó en acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.
EM $[M-H]^-$ 311,0
pf 119-121°C
$[\alpha]_D$ = -53,4° (c = 1,17, M)
RMN H^1 (DMSO d6): δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,68 (s ancho, 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 Núm. 36)



La (2S)-(-)-N-(2,3-Dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmoles), se preparó a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento

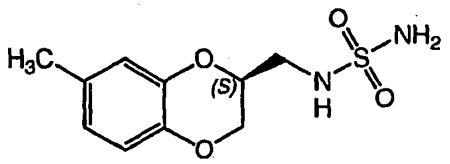
esbozado en el Ejemplo 4. La (2S)-(-)-N-(2,3-Dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, se combinó después con Pd/C al 10% en metanol (120 mL) y se sacudió en atmósfera de hidrógeno (2,74 kg/cm^2) a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 10% M en DCM y el producto filtrado se evaporó a vacío para producir un producto bruto. El producto bruto se disolvió en HCl 0,2 N (25 mL), se congeló y se liofilizó para producir el compuesto del título en forma de un sólido escamoso de color blanco, en forma de la correspondiente sal hidrocloruro.

EM $(M+H)^+$ 260

RMN H1 (DMSO d6): δ 10,2 (s ancho, 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 (Compuesto Núm. 19)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anterior, partiendo de 4-metilcatecol, para producir un sólido de color blanco, que se recristalizó en acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM $[M-H]^-$ 257

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (s ancho, 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
Encontrado:	C, 46,65; H, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

Ejemplo 13

Análisis In Vivo con Ratones db/db Diabéticos

Los ratones Db/db son conocidos en la técnica por ser susceptibles a la diabetes de Tipo II (Sharma K, McCue P, Dunn SR. Am J Physiol Renal Physiol. 2003 Jun, 284(6):F1138-44). Los ratones Db/db son conocidos también en la técnica por ser un modelo útil para la dislipidemia.

Se recibieron ratones hembra *db/db* (C57BL/6J-*Lep*$^{db/db}$, Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA) de 8 semanas de edad y se alojaron individualmente y se alimentaron con una dieta de pienso regular. La sangre se recogió mediante punción en la cola y la glucosa se controló con un glucómetro (OneTouch Basic, Lifescan, Newtown, PA).

Los ratones de 10 semanas de edad se repartieron al azar en grupos de tratamiento basándose en los valores de glucosa (primer criterio, promedio de 250 mg/dl) y peso corporal (segundo criterio, promedio de 37 gramos). A los ratones se les administró mediante gavage oral una vez al día (0,2 ml a hora 1500-1700) control de vehículo (metilcelulosa al 0,5%, pH 7,4) y vehículo que contenía compuesto de ensayo (A300mg/kg). El día 11, los ratones se mantuvieron en ayunas a lo largo de 4 hr durante el ciclo lumínico (la comida se retiró a hora 0600-1000) y los niveles de glucosa en sangre se midieron mediante

punción en la cola con un glucómetro a hora 1000. Los ratones se anestesiaron después con pentobarbital sódico (1 ml/kg, i.p , Sleepaway, Fort Dodge, lowa) y se extrajo sangre a través de punción cardíaca y se recogió en tubos heparinizados.

El tejido adiposo blanco (WAT) (grasa retroperitoneal) y la musculatura esquelética (músculos gastrocnemo y sóleo) se diseccionaron y se pesaron. Las muestras de plasma se obtuvieron mediante centrifugación a 2.000 g durante 15 minutos a 4°C y se sometieron a medición de insulina, colesterol HDL y triglicéridos.

Los datos mostrados más abajo se expresan como la media y el error típico calculado utilizando 9-10 ratones por grupo de tratamiento. Para los análisis estadísticos se utilizaron Pruebas de la t de Student de dos colas. Todos los estudios animales cumplieron las pautas del Comité Institucional para el Uso y Cuidado de Animales.

El Compuesto Núm. 8 se evaluó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. Los niveles de glucosa en sangre de los ratones hembra db/db fueron 255 ± 15 mg/dl 5 días antes de los experimentos. Al final del experimento, los niveles de glucosa en sangre de los ratones de control con vehículo se elevaron 166% (420 ± 22 mg/dl). Los niveles de glucosa en sangre en los ratones db/db fueron significativamente menores con los tratamientos con Compuesto Núm. 8 en comparación con los ratones tratados con vehículo. Los niveles de insulina en los animales tratados con el Compuesto Núm. 8 frente a los animales tratados con vehículo no fueron diferentes estadísticamente.

Los ratones tratados con el Compuesto Núm. 8

exhibieron mayor masa de músculo esquelético frente a los animales tratados con vehículo. Adicionalmente, no hubo una reducción significativa de la masa de grasa para los animales tratados con el Compuesto Núm. 8. Los ratones tratados con el Compuesto Núm. 8 mostraron asimismo un descenso significativo de la razón de masa de grasa a magro (vehículo: 27,9 ± 1,4 vs. Compuesto Núm. 8: 23,4 ± 0,9, $p<0,01$).

Adicionalmente, los niveles de colesterol HDL en plasma en ratones db/db tratados con el Compuesto Núm. 8 fueron superiores, en comparación con los ratones tratados con vehículo, mientras que los niveles de triglicéridos en sangre en ratones db/db tratados con Compuesto Núm. 8 fueron inferiores, en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Un resumen de los datos para los ratones tratados con vehículo y Compuesto Núm. 8 que miden los niveles de glucosa en sangre, la grasa retroperitoneal, la masa de musculatura esquelética, los triglicéridos y el colesterol HDL se muestra en la Tabla 4, más abajo.

Tabla 4: Resultados In Vivo de Ratones db/db Diabéticos

	Glucosa en sangre (mg/dl)	**Peso de Grasa Retroperitoneal (g)**	**Peso de Musculatura Esquelética (g)**
Vehículo	420 ± 21,9	1,47 ± 0,05	0,136 ± 0,01
Compuesto Núm. 8	210 ± 27 p<0,001	1,31 ± 0,07	0,154 ± 0,00 p<0,05
	Triglicéridos (mg/dl)	**Colesterol HDL (mg/dl)**	
Vehículo	161 ± 57	45,5 ± 4,1	
Compuesto Núm. 8	98 ± 41 p<0,01	55,9 ± 3,7 p<0,001	

De este modo, los datos muestran que el Compuesto Núm. 8 fue eficaz (a) disminuyendo los niveles de glucosa en sangre, (b) disminuyendo los triglicéridos y (c) elevando los niveles de colesterol HDL. Adicionalmente los animales tratados con el Compuesto Núm. 8 tuvieron más masa muscular que los tratados con vehículo, lo que sugiere que el Compuesto Núm. 8 puede conservar la masa muscular, es decir prevenir la caquexia diabética.

Ejemplo 14

Análisis con Ratones db/db Hembra

El Compuesto Núm. 8 se suspendió en Metocel al 0,5% utilizando un homogeneizador portátil para reducir el tamaño de partícula y una varilla agitadora magnética y una placa de agitación para mantener las partículas suspendidas homogéneamente durante todo el período de dosificación. Se utilizó Hidroxipropil Metilcelulosa al

0,5% (Metocel) como vehículo/control. El Compuesto Núm. 8 se sometió a ensayo en modelos diabéticos de ratón y de rata.

Se utilizaron Ratones db/db diabéticos hembra con hiperglicemia (promedio de concentraciones de glucosa en sangre de 250 mg/dL) para los estudios de los efectos reductores de la glucosa. Los pesos corporales medios de los ratones db/db fueron de 37 gramos. Los ratones db/db son susceptibles a la diabetes de Tipo 2. Se alojaron por grupos ratones db/db hembra (C57BL/6J-Lep$^{db/db}$, Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA) de 8 semanas de edad, dos por jaula, y se alimentaron con dieta de pienso regular (Laboratory rodent diet 5001). Todos los ratones se mantuvieron en cuarentena durante un período de una semana antes de transferirlos a la cámara de tratamiento de animales. Se recogió una gota de sangre (aproximadamente 2 microlitros) mediante punción en la cola y se detectó la concentración de glucosa con un glucómetro (OneTouch UltraSmart, Lifescan, Milpitas, CA). Se repartieron al azar ratones de 10 semanas de edad en tres grupos de tratamiento basándose en los valores de glucosa (primer criterio, promedio de 250 mg/dL) y el peso corporal (segundo criterio, promedio de 37 g). Los animales se separaron y se alojaron individualmente al menos tres días antes del los tratamientos con fármaco para permitir la aclimatación a los nuevos entornos.

El ensayo con los ratones constaba de dos partes: en la primera parte con dosis individual del Estudio A, a los 10 ratones utilizados como control negativo se les administró vehículo (Metocel al 0,5%); 10 ratones se trataron con 300 mg/kg de Compuesto Núm. 8 JNJ-26489112 en vehículo; y los 10 ratones utilizados como control positivo se trataron con 20 mg/kg de rosiglitazona (un

sensibilizador a la insulina que reduce la glucosa) en vehículo. En la secunda parte de respuesta a la dosis del Estudio A, se repartieron 48 ratones en 4 grupos de tratamiento de 12 ratones cada uno. Los cuatro grupos se trataron después con Metocel al 0,5% (vehículo), 10 mg/kg de Compuesto Núm. 8, 30 mg/kg de Compuesto Núm. 8, y 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 en vehículo, respectivamente.

A los ratones se les administró oralmente mediante gavage una vez al día (a hora 1500-1700) el control con vehículo (metocel al 0,5%, pH 7,4) o vehículo que contenía Compuesto Núm. 8 durante 10 días. El volumen de dosificación fue de 5 mL/kg de peso corporal (0,2 mL para ratones de 40 gramos). Los ratones se alimentaron ad lib en todo el estudio. Se completó una necropsia 18 horas después de la última dosificación.

Los niveles de glucosa en sangre se midieron en sangre recogida mediante punción en la cola utilizando un glucómetro a hora 1000. Los ratones se anestesiaron con pentobarbital sódico (1 ml/kg, inyección intraperitoneal [i.p.], SleepAway, Fort Dodge, lowa) y la sangre se retiró a través de punción cardíaca utilizando una jeringa de 1 mL y se recogió en tubos heparinizados. Los tejidos adiposos blancos (WAT) (bolsas de grasa retroperitoneal e inguinal), el tejido adiposo pardo (BAT) y los músculos esqueléticos (músculo gastrocnemo y sóleo) y los contenidos del estómago se diseccionaron y se pesaron. Las muestras de plasma se obtuvieron centrifugando sangre completa a 2000-3000 g durante 10-20 minutos a 4°C y se almacenaron a -20°C para la medición adicional de insulina, HDL, LDL, colesterol total y triglicéridos.

Las concentraciones de insulina en plasma se

midieron en ambos estudios utilizando el kit de análisis inmunoabsorbente con enzima ligada (ELISA) para insulina de rata/ratón apropiado (EZRMI-13K, LINCO Research, St. Charles, Missouri). Las muestras de sangre se diluyeron 1:4 en suero de ratón tratado con carbón vegetal incluido en el kit ELISA. El resto del procedimiento siguió las instrucciones del fabricante. La fluorescencia total se detectó utilizando un Luminómetro de Microplaca Orion 1 (Berthold Detection Systems, Pforzheim, Germany).

Las concentraciones de colesterol total en plasma, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos se midieron utilizando un analizador químico de sangre Bayer ADVIA 1650 (Bayer HealthCare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, NY). De acuerdo con el protocolo de los fabricantes, la medición del colesterol fue un método enzimático que utilizaba la conversión de colesterol esterasa y colesterol oxidasa seguido de un punto final Trinder; Se utilizó un método de eliminación/catalasa para la medición de HDL; se utilizó un método enzimático con un punto final Trinder para la medición de los triglicéridos.

Los datos para ambas partes del Estudio (dosis individual y respuesta a la dosis) se analizaron utilizando la prueba de la t de Student de dos colas estándar y se expresan más abajo como las medias y los errores típicos.

En la parte de la dosis individual del Estudio A, los niveles medios de glucosa en sangre de los ratones db/db fueron 255 ± 15 mg/dL antes de la dosificación. Como se muestra en la Tabla 5 de más abajo, al final del experimento, los niveles de glucosa de los ratones

tratados con vehículo se elevaron 166% (420 ± 22 mg/dL). Los niveles de glucosa se redujeron 50% en los ratones tratados con el Compuesto Núm. 8 a 300 mg/kg, en comparación con los ratones tratados con vehículo. Este efecto fue similar al observado con el tratamiento con rosiglitazona. No hubo cambios en las concentraciones de insulina observadas entre los ratones tratados con fármaco y los ratones tratados con vehículo.

Tabla 5

Tratamiento	**Glucosa (mg/dL)**	**Insulina (ng/ ml)**
Vehículo	420 ± 22	11,9 ± 2,2
Rosiglitazona	170 ± 23***	11,2 ± 2,3
Compuesto Núm. 8 @ 300 mg/kg	210 ± 27***	16,0 ± 2,5
*** p<0,001 frente al valor con vehículo.		

En la parte dosis-respuesta del estudio A, como se muestra en la Tabla 6 más abajo, la glucosa en sangre no resultó afectada por el tratamiento con el Compuesto Núm. 8 a 10, 30 o 100 mg/kg. En contraste, la hiperinsulinemia en los ratones tratados con 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 disminuyó en 63,5%, en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Tabla 6

Tratamiento	**Glucosa (mg/dL)**	**Insulina (ng/ml)**
Vehículo	400 ± 29	10,7 ± 2,0
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg	420 ± 10	11,9 ± 2,5
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg	439 ± 13,	10,8 ± 2,9
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg	394 ± 1 7	3,9 ± 1,4**
**p<0,01 frente al valor con vehículo		

En la parte de la dosis individual del Estudio A, los ratones db/db de control con vehículo mostraron dislipidemia con altas concentraciones de triglicéridos circulantes y bajas HDL, lo que dio como resultado una alta razón de triglicéridos a HDL. Como se muestra en la Tabla 7 más abajo, el Compuesto Núm. 8, dosificado a 300 mg/kg disminuyó los triglicéridos en plasma en 39,4% y elevó HDL en 22,8% en comparación con los ratones tratados con vehículo. Por lo tanto la razón de triglicéridos a HDL se redujo en 50,2%, lo que refleja un perfil lipídico mejorado. Este resultado fue similar al efecto observado con tratamiento con rosiglitazona. No se observaron cambios en los niveles de LDL para los ratones db/db tratados con el Compuesto Núm. 8, con los ratones tratados con rosiglitazona o con vehículo.

Tabla 7

Tratamiento	**Triglicérido (mg/dL)**	**Colesterol (mg/dL)**	**HDL (mg/dL)**	**LDL (mg/dL)**	**Razón de (Triglicérido a HDL)**
Vehículo	161 ± 18	91 ± 3	45,5 ± 1,3	3,1 ± 0,4	3,5 ±0,3
Rosiglitazona	105 ± 23	123 ± 8**	62,5 ± 3,2***	3,3 ± 0,3	1,6 ± 0,3***
Compuesto Núm. 8 @ 300 mg/kg	98 ± 13**	1,08 ± 3	55,9 ± 1,2***	3,4 ± 0,2	1,8 ± 0,3***
**p<0,01, ***p<0,001 frente al control con vehículo					

En la parte de respuesta a la dosis del Estudio A, los ratones se trataron con 10, 30, y 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8. Los ratones tratados con 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 mostraron una razón de triglicérido a HDL reducida significativamente, como se muestra en la Tabla 8 más abajo. Las concentraciones de colesterol total se elevaron en los ratones tratados con el Compuesto Núm. 8 (en 18,7%) y los tratados con rosiglitazona (en 35,1%) con respecto a los ratones tratados con vehículo, respectivamente.

Tabla 8

Tratamiento	**Triglicérido (mg/dL)**	**Colesterol (mg/dL)**	**HDL (mg/dL)**	**LDL (mg/dL)**	**Razón de (Triglicérido a HDL)**
Vehículo	204 ± 19	92 ± 2	46,2 ± 1,5	ND	4,5 ± 0,4
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg	166 ± 13	92 ± 3	47,1 ± 1,5	ND	3,5 ± 0,3
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg	202 ± 18	95 ± 2	49,2 ± 1,7	ND	4,1 ± 0,3
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg	169 ± 10	102 ± 3*	51,7 ± 1,7*	ND	3,3 ± 0,3*
*p<0,05 frente al control con vehículo. ND: no detectado					

En ambas partes del Estudio A, se controló la toma de alimento cada tres días durante un período de nueve días. En el primer estudio, como se muestra en la Tabla 9, los ratones dosificados con 300 mg/kg de Compuesto Núm. 8 disminuyeron significativamente la toma de alimento en comparación con los ratones tratados con vehículo, mientras que el tratamiento con rosiglitazona aumentó la toma de alimento. A pesar de la reducción de la toma de alimento, los pesos corporales de los ratones tratados con 300 mg/kg de Compuesto Núm. 8 no resultaron afectados. Los ratones tratados con rosiglitazona incrementaron su peso corporal (ganancia de peso 3,1 ± 0,4 g, p<0,05) en comparación con los ratones tratados con vehículo (ganancia de peso: 0,3 ± 0,2 g). Al final del experimento, los pesos del contenido del estómago fueron dos veces mayores en ratones tratados con 300

mg/kg de Compuesto Núm. 8 que en los ratones tratados con vehículo.

Tabla 9

	Consumo de pienso total (g)			**Peso final (g)**	
Tratamiento	**Día 1-3**	**Día 4-6**	**Día 7-9**	**Peso corporal**	**Contenido del estómago**
Vehículo	18 ± 1,2	22 ± 2,2	17 ± 0,6	40 ± 0,5	0,25 ± 0,04
Rosiglitazona	21 ± 0,8***	22 ± 0,9	19 ± 0,7	43 ± 1,0*	0,32 ± 0,04
Compuesto Núm. 8 @ 300 mg/kg	14 ± 0,9**	14,9 ± 1,1**	16 ± 0,6*	39 ± 0,9	0,52 ± 0,07**
*p<0,05, ***p<0,01 frente al control con vehículo, respectivamente.					

Los pesos de masa muscular esquelética y tejido adiposo pardo en los ratones db/db tratados con el Compuesto Núm. 8 a 300 mg/kg fueron superiores que a los de los ratones tratados con vehículo, como se muestra en la Tabla 10 más abajo. Adicionalmente, la razón de tejido adiposo blanco a muscular se redujo significativamente en los ratones tratados con el Compuesto Núm. 8, si bien no se encontraron diferencias en los pesos de las bolsas de grasa inguinal y retroperitoneal entre esos grupos.

Tabla 10

Tratamiento	**Grasa inguinal (g)**	**Grasa Retro-peritoneal (g)**	**Músculo (g)**	**Tejido Adiposo Pardo (g)**	**Razón de[&] (grasa/músculo)**
Vehículo	2,28 ± 0,17	1,47 ± 0,05	0,136 ±0,01	0,17 ± 0,02	27,9 ± 1,4
Rosiglitazona	2,44 ± 0,11	1,45 ± 0,10	0,154 ± 0,00*	0,32 ± 0,02***	25,4 ± 1,6
Compuesto Núm. 8 @ 300 mg/kg	2,28 ± 0,11	1,31 ± 0,07	0,154 ± 0,00*	0,25 ± 0,01***	23,4 ± 0,9**
La razón de [&]Grasa/músculo se calcula como:					
pesos totales de grasa inguinal y peso de grasa retroperitoneal/músculo.					
**p<0,01, ***p<0,001 frente al control con vehículo, respectivamente.					

En la parte de respuesta a la dosis del Estudio A, como se muestra en la Tabla 11 más abajo, el tratamiento con el Compuesto Núm. 8 a 10 mg/kg, 30 mg/kg, y 100 mg/kg, aumentó los pesos de tejido adiposo pardo en los ratones tratados con vehículo. Se observó el aumento del contenido del estómago en ratones a los que se administraron dosis de 100 mg/kg del Compuesto Núm. 8 (tratamiento con fármaco: 0,51 ± 0,04 g vs control: 0,35 ± 0,03 g, p<0,05), pero no a dosis inferiores. No se observaron diferencias para la toma de alimento y el peso corporal en cualquiera de los grupos. En la Tabla 11 de más abajo, la razón Grasa/músculo se calcula en forma de los pesos totales de grasa inguinal y del peso de grasa retroperitoneal/músculo.

Tabla 11

Tratamiento	Grasa Inguinal (g)	Grasa Retro-peritoneal (g)	Músculo (g)	Tejido Adiposo Pardo (g)	Razón de (grasa/músculo)
Vehículo	2,08 ± 0,06	1,46 ± 0,09	0,132±0,004	0,18 ± 0,01	27,0 ± 0,9
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg	2,15 ± 0,11	1,47 ± 0,04	0,140±0,004	0,23 ± 0,01**	25,9 ± 0,8
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg	1,97 ± 0,07	1,49 ± 0,07	0,141±0,003	0,22 ± 0,01**	24,5 ±0,5*
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg	2,05 ± 0,09	1,55 ± 0,11	0,140±0,007	0,24 ± 0,00***	26,3 ± 1,0
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 frente al control con vehículo, respectivamente.					

Ejemplo 15

Análisis de Ratas Obesas Diabéticas Zucker

El Compuesto Núm. 8 se suspendió en Metocel al 0,5% utilizando un homogeneizador portátil para reducir el tamaño de partícula y una varilla agitadora magnética y una placa de agitación para mantener las partículas suspendidas homogéneamente durante todo el período de dosificación. Se utilizó Hidroxipropil Metilcelulosa al 0,5% (Metocel) como vehículo/control. El Compuesto Núm. 8 se sometió a ensayo en modelos diabéticos de ratón y de rata.

En este estudio, se seleccionaron ratas diabéticas Zucker hembra (ZDF Gmi-fa/fa) para los estudios del efecto reductor de glucosa y la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Se alojaron individualmente ratas ZDF (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) de 7 semanas de edad y se alimentaron con dieta C13004 (obtenida de Research Diets, New Brunswick, NJ). Todas las ratas se sometieron a cuarentena durante un período de una semana antes de la transferencia a la cámara de tratamiento del animal. Se recogió una gota de sangre (aproximadamente 2 microlitros) mediante punción en la cola y la concentración de glucosa se detectó con un glucómetro (OneTouch UltraSmart, Lifescan, Milpitas, CA).

Se repartieron al azar ratas ZDF de 8 semanas de edad en cuatro grupos de tratamiento basándose en los valores de glucosa (primer criterio, promedio de 150 mg/dL) y peso corporal (segundo criterio, promedio de 240 g). Se distribuyeron 32 ratas en 4 grupos de tratamiento de 8 ratas cada uno. Los cuatro grupos se trataron después con Metocel al 0,5% (vehículo), 10 mg/kg de Compuesto Núm. 8, 30 mg/kg de Compuesto Núm. 8, y 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 en vehículo, respectivamente.

A las ratas se les administró oralmente mediante gavage una vez al día (a hora 1500-1700) control con vehículo (metocel al 0,5%, pH 7,4) o vehículo que contenía Compuesto Núm. 8 durante 7 días. El volumen de dosificación fue de 5 mL/kg de peso corporal (1,2 mL para ratas de 250 gramos). Las ratas se alimentaron ad lib en todo el estudio.

Los niveles de glucosa basal después de los tratamientos se midieron el Día 4 y el Día 6 en ratas mantenidas en ayunas durante 2 horas con un glucómetro

(OneTouch UltraSmart, Lifescan, Milpitas, CA) después de recoger dos microlitros de sangre a través de punción en la cola. La Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO) se realizó el Día 7 en ratas mantenidas en ayunas durante 4 horas. Dos horas después de la dosificación con el Compuesto Núm. 8 o con vehículo, a las ratas se les administró mediante gavage 2 g/kg de solución de glucosa al 50% inmediatamente después de la medición de los niveles de glucosa basales (minuto 0). Después se midieron los niveles de glucosa en sangre a minutos 30, 60, 90 y 120 a través de punción en la cola. El día 8, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (inyección intraperitoneal [i.p.] 1 ml/kg, , SleepAway, Fort Dodge, Iowa) y la sangre se retiró a través de punción cardíaca utilizando una jeringa de 3 mL y se recogió en tubos heparinizados. Las muestras de plasma se obtuvieron centrifugando sangre completa a 2000-3000 g durante 10-20 minutos a 4°C y se almacenaron a -20°C para la medición adicional de la insulina, las HDL, el colesterol total y los triglicéridos.

Las concentraciones de insulina en plasma se midieron en ambos estudios utilizando el kit de análisis inmunoabsorbente con enzima ligada (ELISA) para insulina de rata/ratón apropiado (EZRMI-13K, LINCO Research, St. Charles, Missouri). Las muestras de sangre se diluyeron 1:4 en suero de ratón tratado con carbón vegetal incluido en el kit ELISA. El resto del procedimiento siguió las instrucciones del fabricante. La fluorescencia total se detectó utilizando un Luminómetro de Microplaca Orion 1 (Berthold Detection Systems, Pforzheim, Germany).

Las concentraciones de colesterol total en plasma, lipoproteínas de alta densidad (HDL), proteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos se midieron utilizando un

analizador químico de sangre Bayer ADVIA 1650 (Bayer HealthCare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, NY). De acuerdo con el protocolo de los fabricantes, la medición del colesterol fue un método enzimático que utilizaba la conversión de colesterol esterasa y colesterol oxidasa seguido de un punto final Trinder; Se utilizó un método de eliminación/catalasa para la medición de HDL; se utilizó un método enzimático con un punto final Trinder para la medición de los triglicéridos.

Los datos de este estudio se analizaron utilizando la prueba de la t de Student de dos colas estándar y se expresan más abajo como las medias y los errores típicos.

En el Estudio B con las ratas diabética Zucker, como se muestra en la Tabla 12, el tratamiento con 30 mg/día o 100 mg/kg al día de Compuesto Núm. 8 dio como resultado efectos reductores de la dosis y la glucosa dependiente del tiempo el Día 4 y el Día 6.

Tabla 12

Tratamiento	**Día 0**	**Día 4**	**Día 6**
Vehículo	149 ± 9	182 ± 16	216 ± 26
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg	153 ± 13	1448 ± 15	190 ± 28
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg	152 ± 11	146 ± 9	151 ± 11*
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg	147 ± 7	125 ± 4**	134 ± 5**
*p<0,05; **p<0,01 frente al control con vehículo, respectivamente.			

Como se muestra en Tabla 13, la PTGO realizada el Día 7 mostró el perfil mejorado de glucosa e insulina para ratas tratadas con el Compuesto Núm. 8 de una manera dependiente de la dosis. Después de la sensibilización

con glucosa, hubo niveles de glucosa que duraron hasta 60 minutos en ratas con el control con vehículo, mientras que las ratas tratadas con 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 tuvieron niveles de glucosa inferiores que tuvieron su máximo a los 30 minutos. El análisis del área bajo la curva (AUC) para la glucosa en sangre disminuyó también significativamente en las ratas ZDF tratadas con el Compuesto Núm. 8 a niveles de dosificación de 30 mg/kg y 100 mg/kg en comparación con el grupo tratado con vehículo.

Tabla 13

Tratamiento	**0 min**	**30 min**	**60 min**	**90 min**	**120 min**	**AUC (minxmg/dL)**
Vehículo	213 ± 37	314 ± 40	343 ± 38	314 ± 35	278 ± 33	38651 ± 4276
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg	186 ± 30	281 ± 30	316 ± 33	293 ± 24	252 ± 30	33279 ± 3607
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg	163 ± 18	244 ± 24	263 ± 18	253 ± 23*	221 ± 18**	28556 ± 2477*
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg	123 ± 5*	209 ± 14**	200 ± 10**	175 ± 8***	145 ± 7***	21529 ± 984***
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 frente al control con vehículo, respectivamente.						

Como se muestra en Tabla 14, el tratamiento con 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 disminuyó significativamente la insulina en plasma en 32% y los niveles de triglicéridos el Día 8. La razón de triglicéridos a HDL se redujo en 59%. Este resultado fue congruente con el efecto observado en ratones db/db con el tratamiento con el Compuesto Núm. 8, excepto que la dosis eficaz en ratas

ZDF fue inferior en dos tercios la de la dosis en ratones db/db. No se observó disminución en la reducción de la toma de alimento o de la pérdida de peso en cualquiera de los grupos en el estudio con ratas Zucker.

Tabla 14

Tratamiento	**Insulina (ng/mL)**	**Triglicérido (mg/dL)**	**Colesterol (mg/dL)**	**HDL (mg/dL)**	**Razón de (Triglicéridos a HDL)**
Vehículo	13 ± 1,3	1692 ± 224	159 ± 10	37 ± 1,2	46 ± 6
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg	16 ± 1,0	1323 ± 124	142 ± 6	36 ± 1,0	37 ± 3
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg	14 ± 1,1	1383 ± 254	144 ± 11	36 ± 1,1	39 ± 7
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg	8,8 ±1,2*	776 ± 119**	134 ± 7	41 ± 2,2	19 ± 3***
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 frente al control con vehículo.					

Ejemplo 16

Análisis en Ratas Obesas Diabéticas Zucker

El Compuesto Núm. 8 se suspendió en Metocel al 0,5% utilizando un homogeneizador portátil para reducir el tamaño de partícula y una varilla agitadora magnética y una placa de agitación para mantener las partículas suspendidas homogéneamente durante todo el período de dosificación. Se utilizó Hidroxipropil Metilcelulosa al 0,5% (Metocel) como vehículo/control. El Compuesto Núm. 8

se sometió a ensayo en modelos diabéticos de ratón y de rata.

En este estudio, se seleccionaron ratas diabéticas Zucker hembra (ZDF Gmi-fa/fa) para los estudios del efecto reductor de la glucosa. Se alojaron individualmente ratas ZDF (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) de 7 semanas de edad y se alimentaron con dieta C13004 (obtenida de Research Diets, New Brunswick, NJ). Todas las ratas se sometieron a cuarentena durante un período de una semana antes de la transferencia a la cámara de tratamiento del animal. Se recogió una gota de sangre (aproximadamente 2 microlitros) mediante punción en la cola y la concentración de glucosa se detectó con un glucómetro (OneTouch UltraSmart, Lifescan, Milpitas, CA).

Se repartieron al azar ratas ZDF de 8 semanas de edad en cuatro grupos de tratamiento basándose en los valores de glucosa (primer criterio, promedio de 150 mg/dL) y peso corporal (segundo criterio, promedio de 240 g). Se distribuyeron 13 ratas en 4 grupos de tratamiento de 3 ratas cada uno para el Compuesto Núm. 8 y 4 ratas para el grupo no tratado. Los tres grupos se trataron después con 10 mg/kg de Compuesto Núm. 8, 30 mg/kg de Compuesto Núm. 8, y 100 mg/kg de Compuesto Núm. 8 en metilcelulosa al 0,5%, respectivamente.

A las ratas se les administró oralmente mediante gavage una vez al día (a hora 1500-1700) control con vehículo (Metocel al 0,5%, pH 7,4) o vehículo que contenía Compuesto Núm. 8 durante 7 días. El volumen de dosificación fue de 5 mL/kg de peso corporal (1,2 mL para ratas de 250 gramos). Las ratas se alimentaron ad lib en todo el estudio. A la ratas se les dejó después un

período de lavado de 29 días, en el que no se les administró ninguna dosis.

Los niveles de glucosa basal después de los tratamientos se midieron el Día 0 (línea base) y el Día 36 (después de 7 días de dosificación y 29 días de lavado) en ratas alimentadas ad lib con un glucómetro (OneTouch UttraSmart, Lifescan, Milpitas, CA) después de recoger dos microlitros de sangre a través de punción en la cola.

Los datos de este estudio se analizaron utilizando la prueba de la t de Student de dos colas estándar y se expresan más abajo como las medias y los errores típicos, con los resultados enumerados en la Tabla 15 más abajo. El tratamiento con el Compuesto Núm. 8 a 30 y 100 mg/kg mostró un descenso estadísticamente significativo ($p<0,01$) de los niveles de glucosa en sangre incluso después del período de lavado de 29 días.

Tabla 15

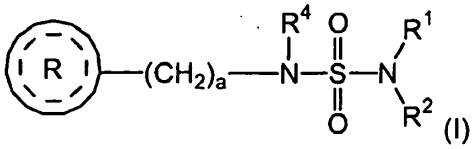
	Nivel de Glucosa en Sangre (mg/dL)	
Tratamiento	**Día 0**	**Día 36**
Sin tratamiento (n=4)	230 ± 63	379 ± 20
Compuesto Núm. 8 @ 10 mg/kg (n=3)	222 ± 20	295 ± 81
Compuesto Núm. 8 @ 30 mg/kg (n=3)	229 ± 23	247 ± 86**
Compuesto Núm. 8 @ 100 mg/kg (n=3)	228 ± 18	219 ± 39**
**p<0,01 frente al control con vehículo		

Ejemplo 17

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno **caracterizado por niveles de glucosa elevados**,

donde:

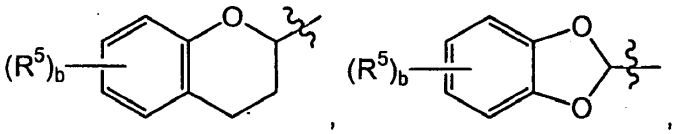
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

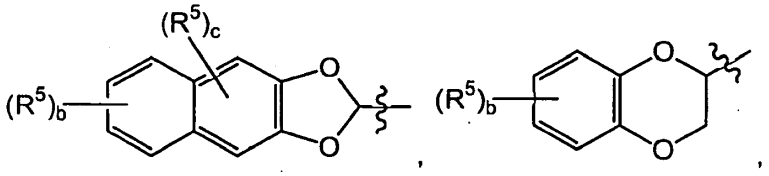
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

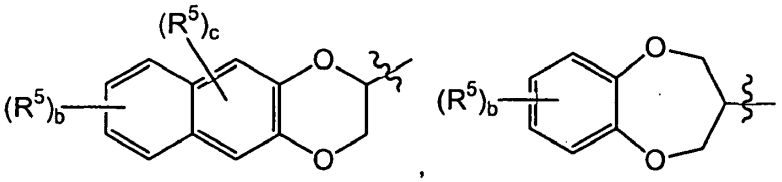
a es un número entero de 1 a 2;



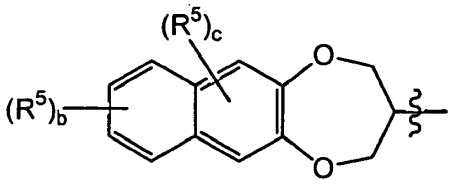
se selecciona del grupo que consiste en







y



;

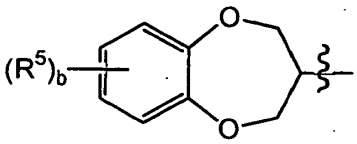
donde b es un número entero de 0 a 4; y donde c es un número entero de 0 a 2;

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

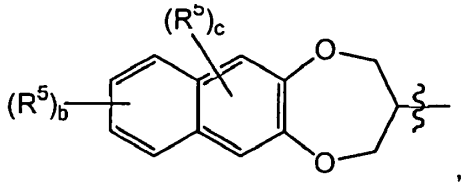
siempre que cuando



es



o

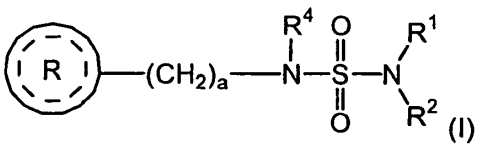


,

a es 1,

donde alquilo inferior hace referencia a una composición de cadena carbonada de 1-4 átomos de carbono.

2. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su

uso en el tratamiento de cualquier trastorno **caracterizado por niveles de lípidos no normales**,

donde:

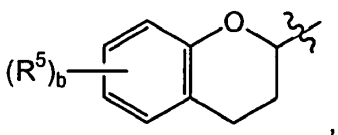
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

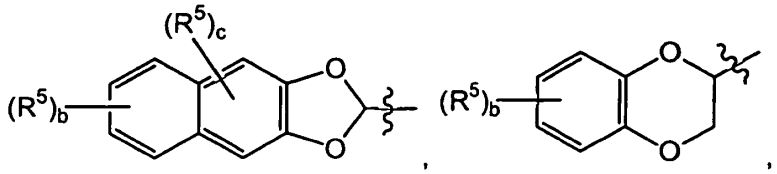
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

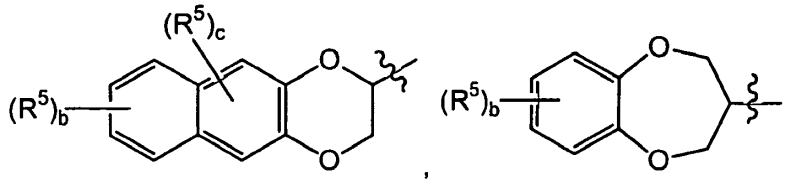
a es un número entero de 1 a 2;



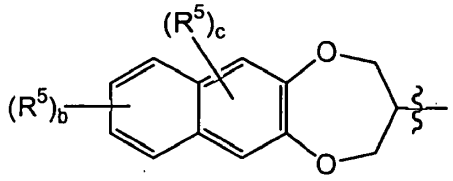
se selecciona del grupo que consiste en







y



;

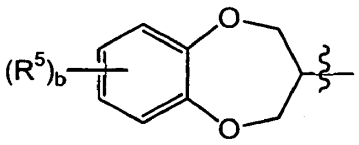
donde b es un número entero de 0 a 4; y donde c es un número entero de 0 a 2;

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

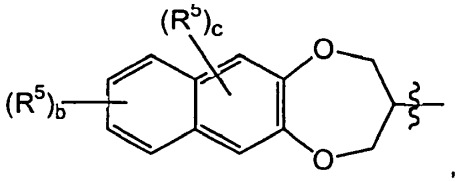
siempre que cuando



es



o



a es 1,

donde alquilo inferior hace referencia a una composición de cadena carbonada de 1-4 átomos de carbono.

3. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso as en la Reivindicación 1 o 2, donde:

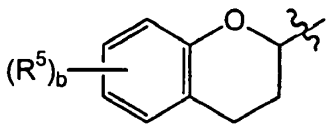
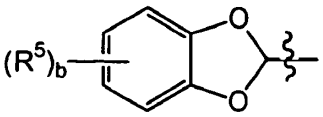
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

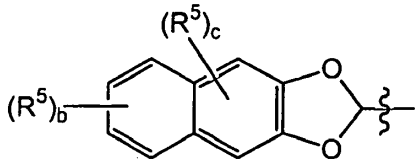
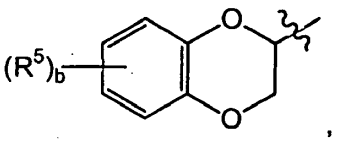
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

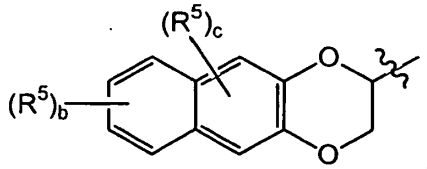
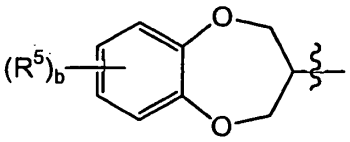
a es un número entero de 1 a 2;



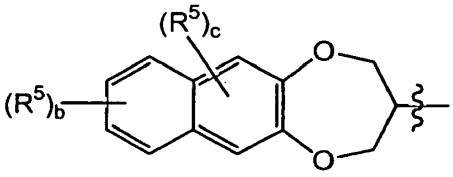
se selecciona del grupo que consiste en


,

,


,

,


,


y


;

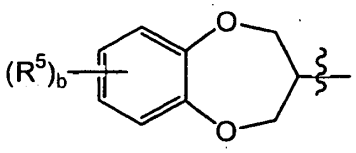
donde b es un número entero de 0 a 2; y donde c es un número entero de 0 a 1;

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

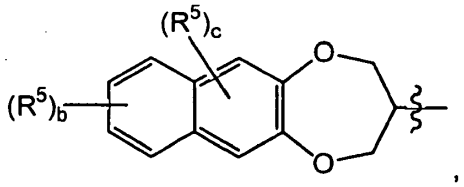
siempre que cuando



es



o



a es 1.

4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como en la Reivindicación 3, donde:

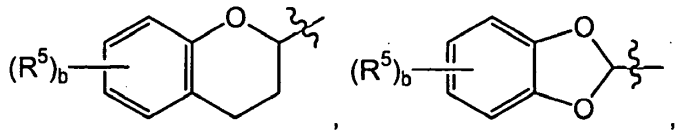
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

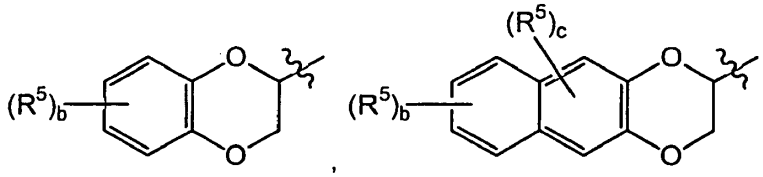
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

a es un número entero de 1 a 2;

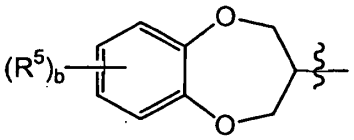


se selecciona del grupo que consiste en





y



;

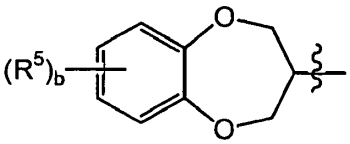
donde b es un número entero de 0 a 2; y donde c es 0;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo

que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; siempre que cuando



es



,

a es 1.

5. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como en la Reivindicación 4, donde:

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

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

a es un número entero de 1 a 2;



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

benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo); siempre que cuando



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

6. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como en la Reivindicación 5, donde:

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

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

a es un número entero de 1 a 2;



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

7. El compuesto para su uso como en la Reivindicación 1 o 2, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-

cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

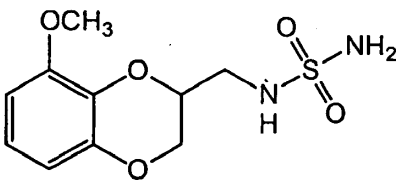
8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno **caracterizado por niveles de glucosa elevados**.

9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno **caracterizado por niveles de lípidos no normales**.

10. El compuesto para su uso como en la Reivindicación 1, donde el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste en niveles de glucosa elevados y diabetes mellitus de Tipo II.

11. El compuesto para su uso como en la Reivindicación 2, donde el trastorno relacionado con los lípidos se selecciona del grupo que consiste en elevados niveles de triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL.

12. Un compuesto de fórmula (II)

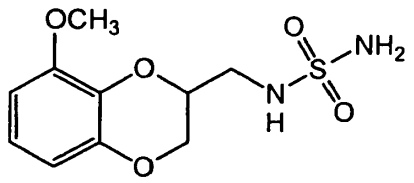


(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su

uso en el tratamiento de cualquier trastorno **caracterizado por niveles de glucosa elevados**.

13. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cualquier trastorno **caracterizado por niveles de lípidos no normales**.