00-32908

INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-32908

54. **TÍTULO** Terapia de combinaçào para el tratamiento de la migraña. NUEVO TITULO folio 663 =) composiciòn farmaceutica para el tratamiento de la migraña que comprende unagonista del receptor 5HT1 en combinaciòn con inhibidor de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2)

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/495 31/44 31/47

71. **SOLICITANTE** Pfizer products Inc

DOMICILIO Eastern point Road Estado de Connecticut Estados unidos de America.

74. **APODERADO** Carlos R. Olarte.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Mayo 8- 2000.

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 2000-32905

54. **TITULO** TERAPIA DE COMBINACION PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

acortado
PCT 663. Composicion Farmaceutica para el tratamiento de la Migraña que comprende un agonista de receptor 5HT1 en combinacion con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/475 // 31/44 // 31/47

71. **SOLICITANTE** PFIZER PRODUCTS INC

DOMICILIO Eastern Point Road, Estado de Connecticut, Estados Unidos de America.

74. **APODERADO** CARLOS R. OLARTE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** MAYO 8, 2000

202038

00 032 908

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD D
PATENTE D
INVENCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00032908 00000000
Fecha (A'M'D): 2000-05-28 17:02:03
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 65

00 32908

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-001C

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): GEORGE HARRY SANDS.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Mayo 14, 1999	60/134,312

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/475 // 31/44 // 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

Folio 639

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Título descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2 Radicacion : 02332908 00000000 Folios: 654

Fecha (AMD): 2020-05-08 17:02:03

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

OFICIAL DE CAJA : 21,345

: MARZO 31 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

ANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950432	18,995,000.00

***** C O N C E P T O *****

RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

PAGABLE : _____

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

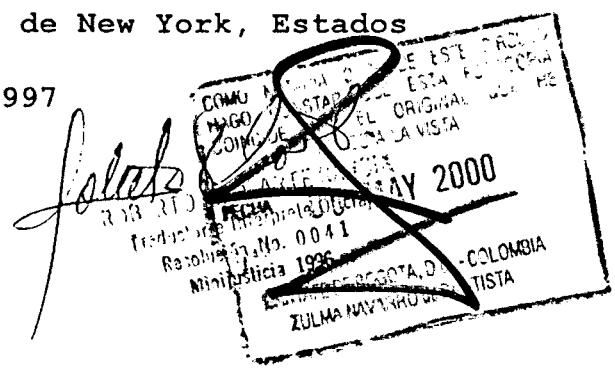
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road**, Groton **Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

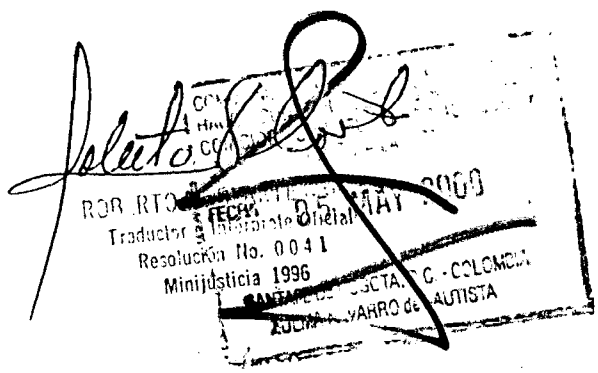
Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 2[illegible] de febrero de 1997.

COINCIDE CON EL ORIGINAL
05 MAY 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA

Resolución No. [illegible]
Minijusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

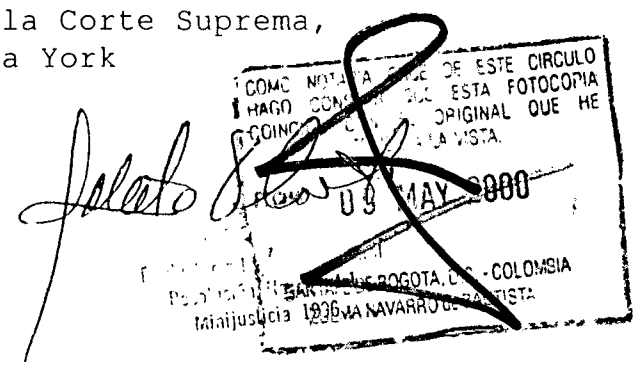
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
138122

COMO NOTARIA QUE FUE DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 15 MAY 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de BAUTISTA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 149781

Federico Mejía Jaramillo
Cónsul de Colombia

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA - NUEVA YORK

MAY 2000

SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

10

Form 1

of New York
ew York, } ss.:

NEW YORK
COUNTY

21320

NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

e name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and ified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his genuine signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC and have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

PAID $9.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME
FUE PUESTO A LA VISTA.

FECHA 05 MAY 2000

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the **State of Connecticut, United States of America**, located in **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America,** declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañìa, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañìa judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dàndoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

COUNTY CLERK

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County

COMO ESTE CIRCULO DICE, DE ESTA FOTOCOPIA ESTAR QUE ESTA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA BAUTISTA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On the 8th day of October 19[illegible], the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

signs his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is granted within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

.....
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA ES FIEL DEL ORIGINAL QUE ME HA SIDO PRESENTADO A LA VISTA.
FECHA: 13 MAY 1998

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

.....
El Notario Público

PATENTES MUÑOZ MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ [illegible], 113
Telef. 519 39 90 - MADRID

13

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

5 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/134,312

FECHA DE PRESENTACION: 14 de mayo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

Oficial de certificaciones

PATENTES Y MARCAS
MADRID

14

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo **PC10605** Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Sands	George	H.	New York, New York USA

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017-5755

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 86
X Reivindicaciones, 34
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional — IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
B. Timothy Creagan

FECHA 14 mayo 1999
N° DE REGISTRO 39,156
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EL16203185US

PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible]
C[illegible]
Teléf. 519[illegible] - MADRID

US 60/134,312 solicitada el 14 de mayo de 1999

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, mediante la administración al mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ y un inhibidor de la COX-2. Son ejemplos de agonistas de los receptores $5HT_1$ los agonistas de uno o más de los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$ y $5HT_{1F}$.

El uso combinado de agonistas de $5HT_1$ (por ejemplo, eletriptán, rizatriptán, naratriptán, sumatriptán, zolmitriptán) y un inhibidor de la COX-2 para el tratamiento agudo de la migraña, ofrece una mayor eficacia que las terapias usadas actualmente.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado con la migraña. El tratamiento abortivo se dirige a la patofisiología de la migraña y reduce muchos de los síntomas de la migraña, incluyendo el dolor, las náuseas, la fotofobia y la fonofobia.

Se ha demostrado que los AINE ayudan en el tratamiento sintomático de las cefalalgias de la migraña. Es de esperar que su combinación con el tratamiento abortivo de los

PATRICIA VIGIL MORENO
ING
C
MADRID

agonistas de $5HT_1$ proporcione un efecto adicional en comparación con el uso de cualquier tratamiento solo.

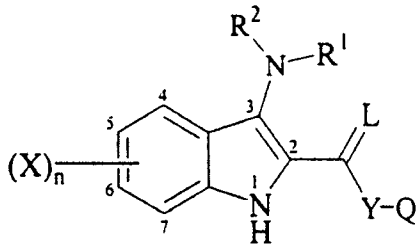
Los inhibidores de la COX-2 se han producido a partir de los AINE y es de esperar que tengan una eficacia similar con una seguridad y tolerancia adicionales. Mediante la inhibición selectiva de la isoenzima COX-2 asociada con la inflamación y el dolor, sería de esperar que los inhibidores de la COX-2 redujeran el dolor de la migraña con un efecto pequeño o nulo sobre la isoenzima COX-1. Esta isoenzima mantiene los medios gastrointestinal y renal. Se cree que el efecto de los AINE sobre la isoenzima COX-1 es el responsable de la gran incidencia de experiencias adversas gastrointestinales y renales asociadas con el tratamiento con AINE. Por lo tanto, el uso de inhibidores de COX-2 es ventajoso, con su seguridad y tolerancia adicionales.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprenden un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

(a) un compuesto de fórmula

PATENTES Y M. MORENO
ORID



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

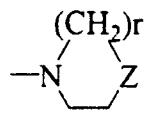
(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N-(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL...AN
c/ ... nº. 113
Telef. 913...93 - MADRID

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y

PATRICIA KOCH MORENO

naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

PATENTIA MORENO
MADRID

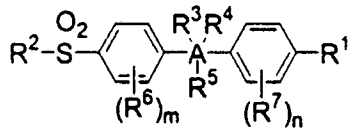
2000 032 908

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o

PATENTES MACH MORENO
RID

heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-

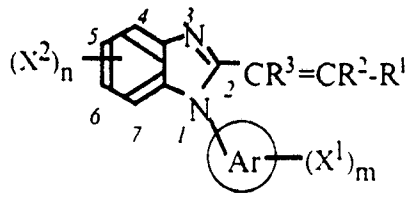
PO... MORENO
A ...RID

dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XXX como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-

...CH MORENO
...ADRID
Telef. ...

C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-

PATRICIA HOSH MORENO
ING... Y ...
...
Tel... ...MADRID

di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] MAN
[illegible] ADRID
Tele. [illegible]

C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N;

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_1-C_4;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

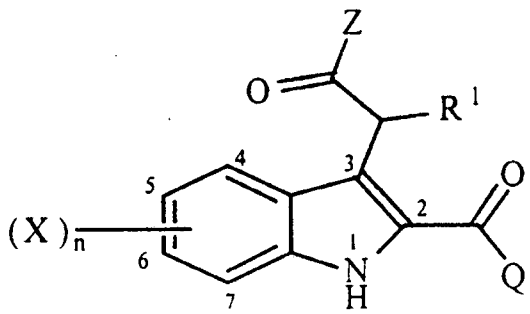
PATRICIA KOSH MORENO
ING. Y L. AN
Tel. 91 - MADRID

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

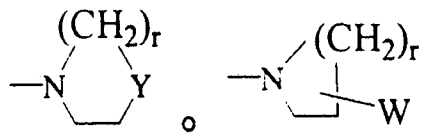
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o $-O-(CH_2)n$-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

PATRICIA KOCH MORENO

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno

PATRICIA KOCH MORENO
... Y M. MAN
... 113
... - MADRID

o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

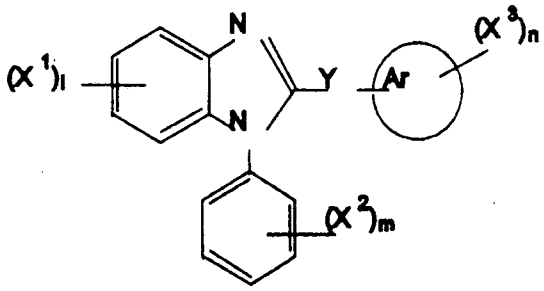
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquilC_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:

PATRICIA KOCH MORENO
ABOGADO
Telef. 91 ... MADRID



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ [illegible]gena, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

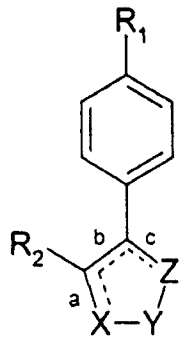
l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula

PATRICIA H CH MORENO
ING... Y ...MAN
...nm. 113
...MADRID
Tele...



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$-, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(a) $S(O)_2CH_3$,

(b) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(a) alquilo C_{1-6}

(b) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(c) heteroarilo

(d) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(1) hidrógeno,

(2) halo,

(3) alcoxi C_{1-6}

(4) alquil C_{1-6}-tio

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible]MAN
[illegible] ADRID
Tel. [illegible]

(5) CN

(6) CF_3,

(7) alquilo C_{1-6}

(8) N_3,

(9) $-CO_2H$,

(10) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(11) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(12) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(13) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(a) hidrógeno o

(b) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, "halo" es fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C_{1-4}" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "propilo"

PAT... MORENO
...RID

es n-propilo e isopropilo.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "butilo" es n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alcoxi" es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "di-(alquil C_{1-4})-amino" es dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metil-N-etilamino, N-metil-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-propilamino y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alquilamino C_{1-4}" es metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "HO-alquilo (C_{1-4})" es hidroximetilo, hidroxietilo (por ejemplo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo), hidroxipropilo (por ejemplo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo).

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}" es metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo y similares.

...ELDA KOCH MORENO
...NCES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Tels. 519 ... - ...ADRID

Como se usa en este documento, el término "alquilo sustituido con halo" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos, que incluye, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alcoxi sustituido con halo" es clorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y similares.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo C_{3-7}" significa radicales carbocíclicos de 3 a 7 átomos de carbono, que incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "arilo" es fenilo o naftilo.

Como se usa en este documento, un grupo aromático monocíclico de 5 miembros normalmente tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático monocíclico puede tener opcionalmente hasta tres átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo aromático monocíclico de 5 miembros incluye tienilo, furilo, tiazolilo (por ejemplo, 1,3-tiazolilo o 1,2-tiazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo,

PATRICIA HOCH MORENO
... Y ALEMAN
... Cartagena, 113
Telef. 519 39 90 - MADRID

1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo o isoxazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo) y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de un grupo aromático monocíclico de 6 miembros incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), tetrazinilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de heterociclo benzo-condensado incluye quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de (etil)(etoxi)piridilo incluye 3-etoxi-4-etil-2-piridilo, 4-etoxi-3-etil-2-piridilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de (cloro)(etil)piridilo incluye 3-cloro-4-etil-2-piridilo, 4-cloro-3-etil-2-piridilo y similares.

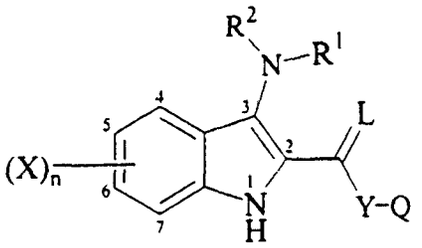
Como se usa en este documento, un ejemplo de (fluoro)(etil)fenilo incluye 3-fluoro-4-etil-2-piridilo, 4-fluoro-3-etil-2-piridilo y similares.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de

KOCH MORENO

tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con

(a) un compuesto de fórmula:



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo

ENRIQUE KOCH MORENO
INGENIEROS Y ALEMAN
C/ Cartagena, 113
Telef. 91[illegible] - MADRID

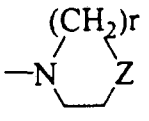
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. Cartagena, 115
Teléf. 51[illegible] MADRID



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

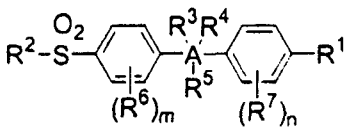
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros

PATENTES HOUE MORENO
ALEMAN
Cartagena, 113
28002 - MADRID

parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7

KOCH MORENO
Y ALEMAN
Cartagena, 11
ADRID

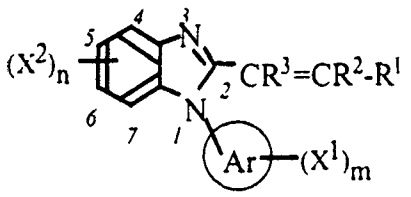
miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XXX se definen como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de

KOCH MORENO
S Y ALEMAN
MADRID

N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4

KOCH MORENO
Y ALEMAN
Magna, 113
MADRID

sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ Jorge Juan, 113
Tele. 91 [illegible] - MADRID

C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N;

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

KOCH MORENO

halo;

alquilo C_1-C_4;

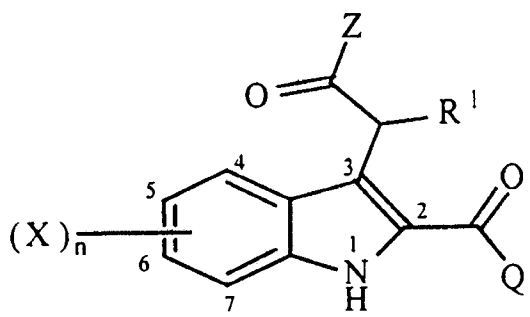
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

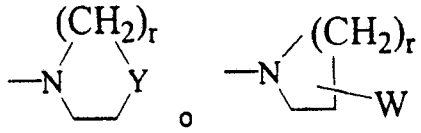


(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):

...CH MORENO
...RID



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o -O-(CH_2)n-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

ATRIA KOCH MORENO
ADRID

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y

MARIA KOCH MORENO
MADRID

N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

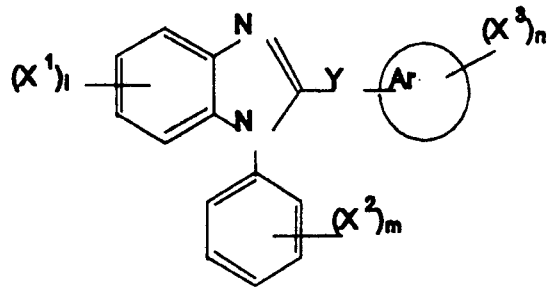
X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquilC_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo,

...H MORENO
... Y ...AN
... nº. 114
... - MADRID

$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}),

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
...RID

di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

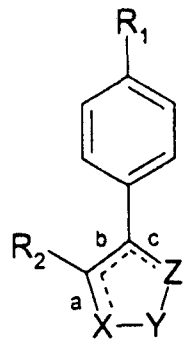
l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula

PATENTIA KOCH MORENO



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$-, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(c) $S(O)_2CH_3$,

(d) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(e) alquilo C_{1-6}

(f) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(g) heteroarilo

(h) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(14) hidrógeno,

(15) halo,

(16) alcoxi C_{1-6}

(17) alquil C_{1-6}-tio

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
C...
Tel... - ...RID

(18) CN

(19) CF_3,

(20) alquilo C_{1-6}

(21) N_3,

(22) $-CO_2H$,

(23) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(24) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(25) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(26) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(c) hidrógeno o

(d) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento de la migraña.

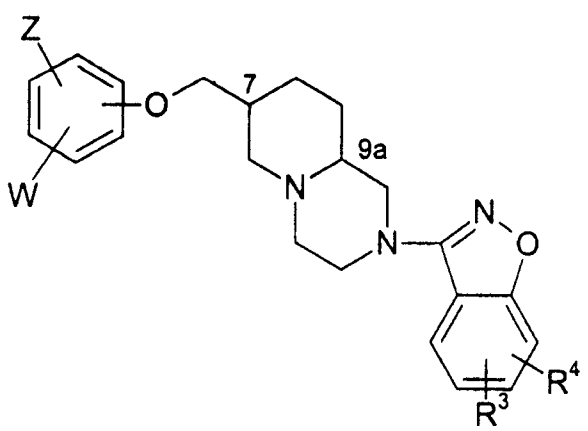
Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), en cantidades que hacen a la combinación de tales dos agentes activos eficaz en el tratamiento o prevención de

PATRICIA KOCH MORENO
ING. ES Y ...L MAN
c ... g m. ...
Tel... ... A RiD

la migraña.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos de tratamiento de la migraña, como se ha descrito anteriormente, en los que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, almotriptán, avitriptán, frovatriptán, alniditán, zolmitriptán, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 y BMS-181885.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos de tratamiento de la migraña, como se ha descrito anteriormente, en los que el agonista del receptor $5HT_1$ es un compuesto de fórmula



(I)

en la que R^3, R^4 y Z se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halo, (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos

PATRICIA HOCH MORENO
ING... Y ...AN
...
Tel... ...ARID

de flúor, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), pudiendo estar cada uno de los restos alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de fluoro;

W es $-CH_2-O$-alquilo (C_1-C_6), pudiendo ser el resto alquilo lineal o ramificado;

o W es $-CH_2NR^1R^2$, seleccionándose R^1 y R^2 independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado;

o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico de cuatro miembros, saturado, un anillo monocíclico de cinco a siete miembros, no aromático, saturado o insaturado, o un anillo bicíclico de siete a diez miembros, no aromático, saturado o insaturado, que puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno de NR^1R^2, seleccionándose independientemente dichos heteroátomos entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y pudiendo estar opcional e independientemente sustituidos de uno a tres átomos de carbono del anillo, o uno de los átomos de nitrógeno del anillo, con alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil (C_1-C_3) lineal o ramificado-cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, amino, ciano, halo, aril-(alquilo (C_1-C_3) lineal o ramificado) o heteroaril (alquilo (C_1-C_3) lineal o ramificado), seleccionándose dicho arilo

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ Serrano, 113
Teléf. 519.09.- MADRID

56

entre fenilo y naftilo y seleccionándose dicho heteroarilo entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, cinolinilo, piridinilo y pirimidinilo;

con la condición de que en cualquier anillo formado por NR^1R^2: (a) no haya más de un átomo de oxígeno en el anillo; (b) no haya ningún resto hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, amino o alquilamino unido directamente a ningún átomo de nitrógeno del anillo; y (c) no haya ningún carbono del anillo que tenga un doble enlace con otro carbono del anillo y no forme parte de un sistema de anillo aromático unido a un átomo de oxígeno del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ilustran agonistas de $5HT_1$ que pueden usarse en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y hacen referencia a procedimientos para preparar dichos agonistas: Patente de Estados Unidos 5.545.644, expedida el 13 de agosto de 1996; Patente europea 776.323, concedida el 11 de febrero de 1998; Patente de Estados Unidos

PATENTIA KOCH MORENO
... Y ... MAN
... - MADRID

5.618.834, expedida el 8 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial PCT/EP98/04176, que designa a los Estados Unidos y que se presentó el 1 de julio de 1998; Patente europea 503.440, concedida el 18 de junio de 1998; Patente de Estdos Unidos 4.816.470, expedida el 28 de marzo de 1989; Patente japonesa 9.423.197, concedida el 30 de marzo de 1994; Patente canadiense 1.241.004, concedida el 23 de agosto de 1988; Patente europea 497.512, concedida el 24 de septiembre de 1997; Patente de Estados Unidos 5.300.506, expedida el 15 de abril de 1994; Solicitud de Patente europea 711.769, publicada el 15 de mayo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO 94/2460, publicada el 3 de febrero de 1994; Patente de Estados Unidos 5.541.180, expedida el 30 de julio de 1996; Solicitud de Patente europea 591.280, publicada el 13 de abril de 1994; Patente europea 639.192, concedida el 15 de mayo de 1996; Solicitud de Patente europea 674.621, publicada el 4 de octubre de 1995 y Patente europea 486.666, concedida el 13 de agosto de 1997. Las patentes y solicitudes de patente anteriores se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las siguientes referencias están relacionadas con las propiedades farmacológicas de ciertos agonistas de $5HT_1$ mencionados anteriormente, en tanto que se emplean en realizaciones preferidas de esta invención:

Robert y col. Cephalagia 18(6): 406, julio/agosto de 1998;

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] Y [illegible] MAN
[illegible] ria, 113
Téléf[illegible] - A[illegible]RID

Marathe y col., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, septiembre de 1998; Saxena y col., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 de junio de 1998; Goldstein y col., Cephalagia 18(6): 410, julio/agosto de 1998; Buchan y col., Cephalagia 18(6):410, julio/agosto de 1998; Block y col., Cephalagia 18(6): 409-10, julio/agosto de 1998; y Sheftell y col., Cephalagia 18(6): 403-4, julio/agosto 1998; Perry y col., Drugs (Nueva Zelanda) 55(6):889-922, junio 1998; Bomhof y col., Cephalagia (Noruega) 18(1): 33-7, enero de 1998; Klasson y col., Headaches (Estados Unidos) 37(10): 640-5, Nov./Dic. de 1997; Goldstein y col., Cephalagia (Noruega) 16(7): 497-502, Noviembre de 1996; Parsons y col., J. Cardiovasc. Pharmacol. (Estados Unidos) 32(2): 220-4, agosto de 1998; y Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, junio de 1997. Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las siguientes patentes y solicitudes de patente ilustran inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que pueden usarse, en combinación con un agonista de $5HT_1$, en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y se refieren a procedimientos para preparar dichos inhibidores: Patente de Estados Unidos 5.817.700, expedida el 6 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/28121, publicada el 7 de agosto de 1997; Patente de Estados Unidos 5.767.291, expedida el 16 de junio de 1998;

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
...RID
Tele...

Patente de Estados Unidos 5.436.265, expedida el 25 de julio de 1995; Patente de Estados Unidos 5.474.995, expedida el 12 de diciembre de 1995; Patente de Estados Unidos 5.536.752, expedida el 16 de julio de 1996; Patente de Estados Unidos 5.550.142, expedida el 27 de agosto de 1996; Patente de Estados Unidos 5.604.260, expedida el 18 de febrero de 1997; Patente de Estados Unidos 5.698.584, expedida el 16 de diciembre de 1997; Patente de Estados Unidos 5.710.140, expedida el 20 de enero de 1998; Patente de Estados Unidos 5.840.746, expedida el 24 de noviembre de 1998; Solicitud de Patente británica 986430, presentada el 25 de marzo de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/28120, publicada el 7 de agosto de 1997; solicitud de Patente británica 9800689, presentada el 14 de enero de 1998; Solicitud de Patente británica 9800688, presentada el 14 de enero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO94/14977, publicada el 7 de julio de 1994; Solicitud de Patente mundial WO98/43966, publicada el 8 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/03484, publicada el 29 de enero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/41516, publicada el 24 de septiembre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/41511, publicada el 24 de septiembre de 1998; Solicitud de Patente británica 2.319.032, expedida el 13 de mayo de 1998; Solicitud de Patente mundial WO96/37467, publicada el 28 de noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/37469,

PATENTES MORENO
MADRID

publicada el 28 de noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/36623, publicada el 21 de noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO98/00416, publicada el 8 de enero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/44027, publicada el 27 de noviembre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/44028, publicada el 27 de noviembre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/23786, publicada el 8 de agosto de 1996; Solicitud de Patente mundial WO97/40012, publicada el 30 de octubre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/19469, publicada el 27 de junio de 1996; Solicitud de Patente mundial WO97/36863, publicada el 9 de octubre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/14691, publicada el 24 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/11701, publicada el 3 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/13483, publicada el 9 de mayo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/37468, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/06840, publicada el 7 de marzo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO94/26731, publicada el 24 de noviembre de 1994; Solicitud de Patente mundial WO94/20480, publicada el 15 de Septiembre de 1994; Patente de Estados Unidos 5.006.549, expedida el 9 de abril de 1991; Patente de Estados Unidos 4.800.211, expedida el 24 de enero de 1989; Patente de Estados Unidos 4.782.080, expedida el 1 de noviembre de 1988; Patente de Estados Unidos 4.720.503,

PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible]AN
[illegible]
Telél. 51[illegible]RID

expedida el 19 de enero de 1988; Patente de Estados Unidos 4.760.086, expedida el 26 de julio de 1988; Patente de Estados Unidos 5.068.248, expedida el 26 de noviembre de 1991; Patente de Estados Unidos 5.859.257, expedida el 12 de enero de 1999; Solicitud de Patente mundial WO98/47509, publicada el 29 de octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/47890, publicada el 29 de octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/43648, publicada el 8 de octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/25896, publicada el 18 de junio de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/22101, publicada el 28 de mayo de 1998; solicitud de Patente mundial WO98/16227, publicada el 23 de abril de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/06708, publicada el 19 de febrero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/38986, publicada el 23 de octubre de 1997; Patente de Estados Unidos 5.663.180, expedida el 2 de septiembre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/29776, publicada el 21 de agosto de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/29775, publicada el 21 de agosto de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/29774, publicada el 21 de agosto de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/27181, publicada el 31 de julio de 1997; Solicitud de Patente mundial WO95/11883, publicada el 4 de mayo de 1995; Solicitud de Patente mundial WO97/14679, publicada el 24 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/11704, publicada el

PATRICIA KOCH MORENO
ING... AN
...RID

3 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/41645, publicada el 27 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO/41626, publicada el 27 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/41625, publicada el 27 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/38442, publicada el 5 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/38418, publicada el 5 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/36617, publicada el 21 de noviembre de 1996; Solicitud de patente mundial WO96/24585, publicada el 15 de agosto de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/24584, publicada el 15 de agosto de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/16934, publicada el 6 de junio de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03385, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/12703, publicada el 2 de mayo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/09304, publicada el 28 de marzo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/09293, publicada el 28 de marzo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03392, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03388, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03387, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/02515, publicada el 1 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/02486, publicada el 1 de febrero de 1996; Patente de Estados Unidos 5.476.944, expedida el 19 de

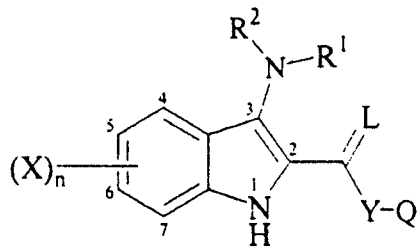
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

diciembre de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/30652, publicada el 16 de noviembre de 1995; Patente de Estados Unidos 5.451.604, publicada el 19 de septiembre de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/21817, publicada el 17 de agosto de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/21197, publicada el 10 de agosto de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/15315, publicada el 8 de junio de 1995; Patente de Estados Unidos 5.504.215, expedida el 2 de abril de 1996; Patente de Estados Unidos 5.508.426, expedida el 16 de abril de 1996; Patente de Estados Unidos 5.516.907, expedida el 14 de mayo de 1996; Patente de Estados Unidos 5.521.207, expedida el 28 de mayo de 1998; Patente de Estados Unidos 5.753.688, expedida el 19 de mayo de 1998; Patente de Estados Unidos 5.760.068, expedida el 2 de junio de 1998; Patente de Estados Unidos 5.420.343, expedida el 30 de mayo de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/30656, publicada el 16 de noviembre de 1995; Patente de Estados Unidos 5.393.790, expedida el 28 de febrero de 1995; y Solicitud de Patente mundial WO94/27980, publicada el 8 de febrero de 1994. Las patentes y solicitudes de patentes anteriores se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Un compuesto de fórmula general (I) puede prepararse por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos descritos

PATRICIA KOCH MORENO
ING... S Y ...AN
c/ ... ma, 11;
Telér. 51... ...ARID

más adelante son ilustrativos de la invención en la que, a menos que se indique otra cosa, L, Q, X, Y, R^1, R^2 y n son como se han definido anteriormente en este documento.

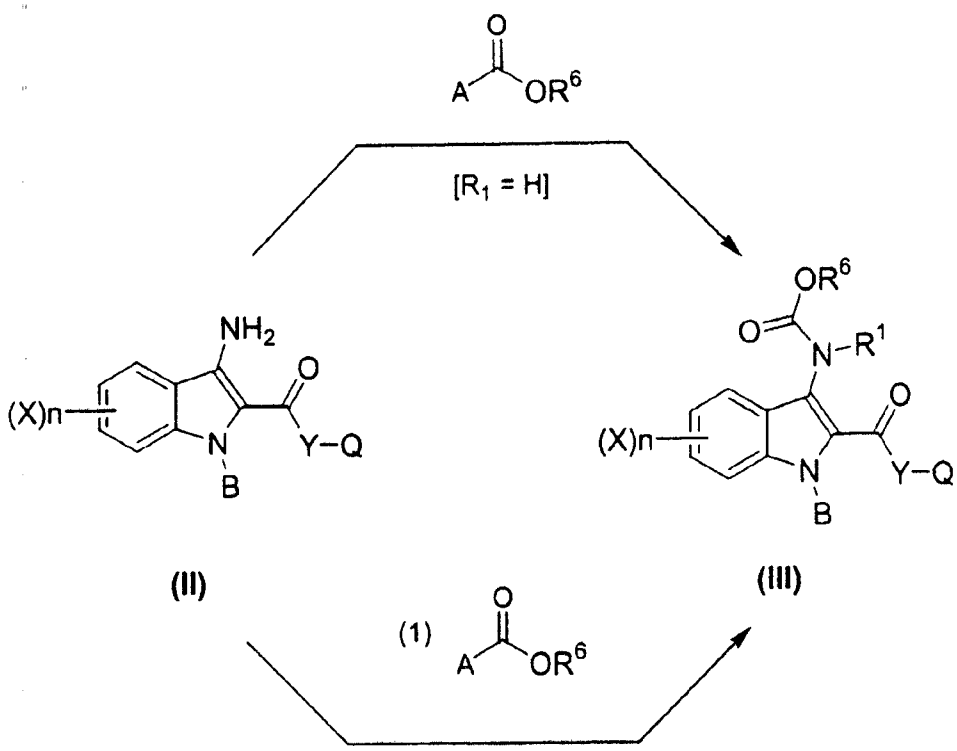


(I)

En una realización, un compuesto de fórmula (IV) se prepara de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 1.

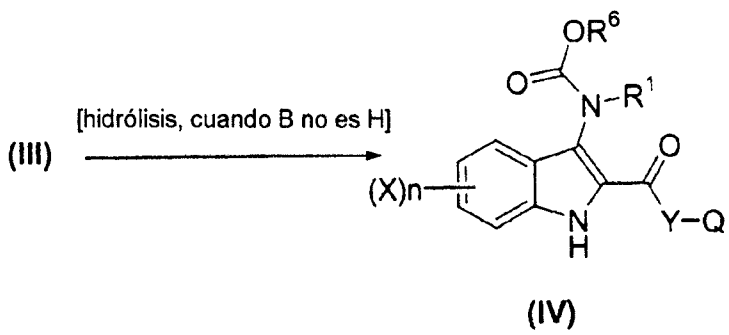
PATENTES HOCH MORENO

PROCEDIMIENTO A



[R^1 no es H]

PROCEDIMIENTO B



ESQUEMA 1

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]AN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] MADRID

En el Esquema 1, B es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o similares. Los grupos R^1, R^6, X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento.

Por ejemplo, en el Procedimiento A o en la etapa 1 del Procedimiento B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A en la que A se define de tal forma que el compuesto de $R^6OC(O)$-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano o similares. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 9[illegible] MADRID

hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C pero, si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Como alternativa, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un ácido carboxílico, la amida intermedia obtenida a partir del Procedimiento A o de la etapa 1 del Procedimiento B puede prepararse fácilmente mediante el tratamiento del ácido carboxílico requerido con un compuesto de fórmula (II), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitación, 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico del ácido cianofosfónico o similares. Los

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C Cartagena, 113
Telét. 519 60 90 - MADRID

disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. O, por ejemplo, en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu. Un reactivo de condensación adecuado en la reacción de Mitsunobu es un azodicarboxilato de di-alquilo (C_{1-4}) en presencia de una triarilfosfina, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo en presencia de trifenilfosfina. Los disolventes inertes a la reacción de elección incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, benceno, tolueno o similares. La temperatura de reacción preferiblemente está en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo, de 0 a 100°C, pero si es necesario, pueden adoptarse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

En la etapa 2 del Procedimiento B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D, en la que D se selecciona entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo fluoro, cloro,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c/ [illegible]na, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

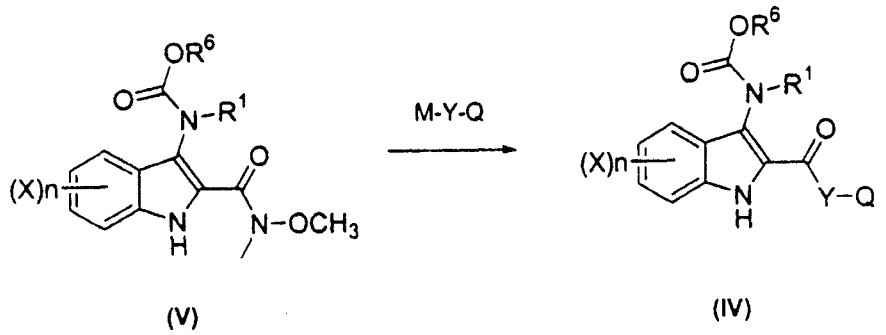
bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o *p*-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 250°C, normalmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente pero, si es necesario, pueden emplearse temperaturas menores o mayores. El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, puede emplearse un tiempo de reacción menor o mayor.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ Cartagena, 113
Teléfono [illegible] - MADRID

Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

Un compuesto de fórmula (IV) también puede prepararse de acuerdo con la etapa de reacción indicada en el Esquema 2.



(V) (IV)

ESQUEMA 2

En el Esquema 2, X, Y, Q, R^1, R^6 y n son como se han definido anteriormente en este documento. El compuesto de fórmula (V) (amida) se usa sólo con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así pues, por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, M se define de tal forma que un compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, M puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos de Grignard o de metales alcalinos adecuados pueden prepararse fácilmente, *in situ*, antes del uso, a partir de

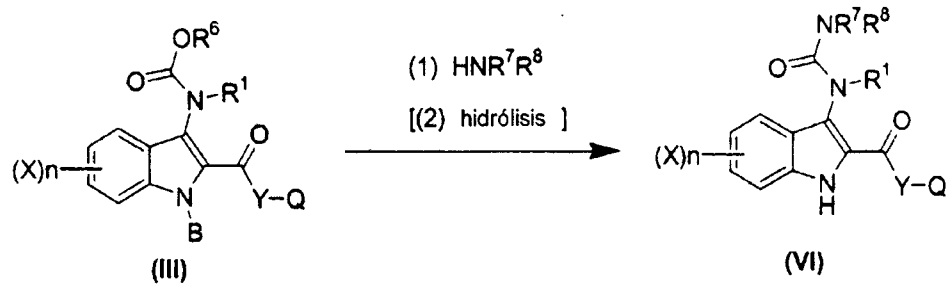
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 99 90 - MADRID

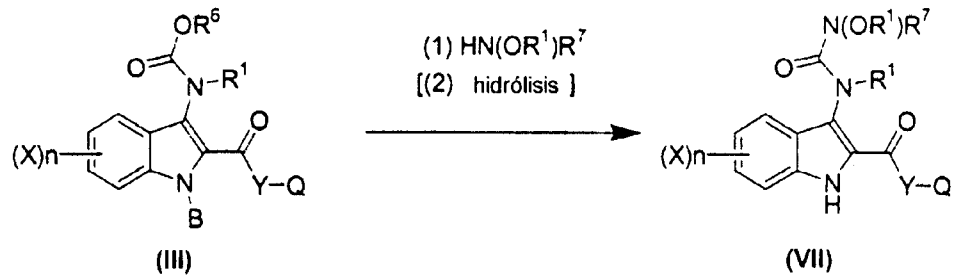
los materiales de partida apropiados, mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, éterdietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 150°C, normalmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente, de -40°C a temperatura ambiente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

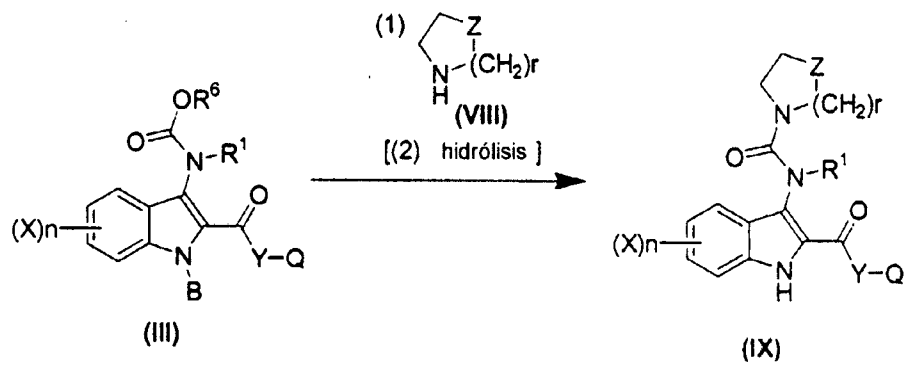
El compuesto de fórmula (V) se puede obtener fácilmente mediante procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y que se describen de forma adecuada dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes.

En otra realización, los compuestos de fórmula (VI), los compuestos de fórmula (VII) y los compuestos de fórmula (IX), en los que R^1, R^6, R^7, R^8, X, Y, Q, n y r son como se han definido anteriormente en este documento y B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, se preparan de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 3.

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ [illegible], 115
Telef. 515 [illegible] MADRID







ESQUEMA 3

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula HNR^7R^8, un compuesto de fórmula $HN(OR^1)R^7$ o un compuesto de fórmula (VIII). Los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 60 90 - MADRID

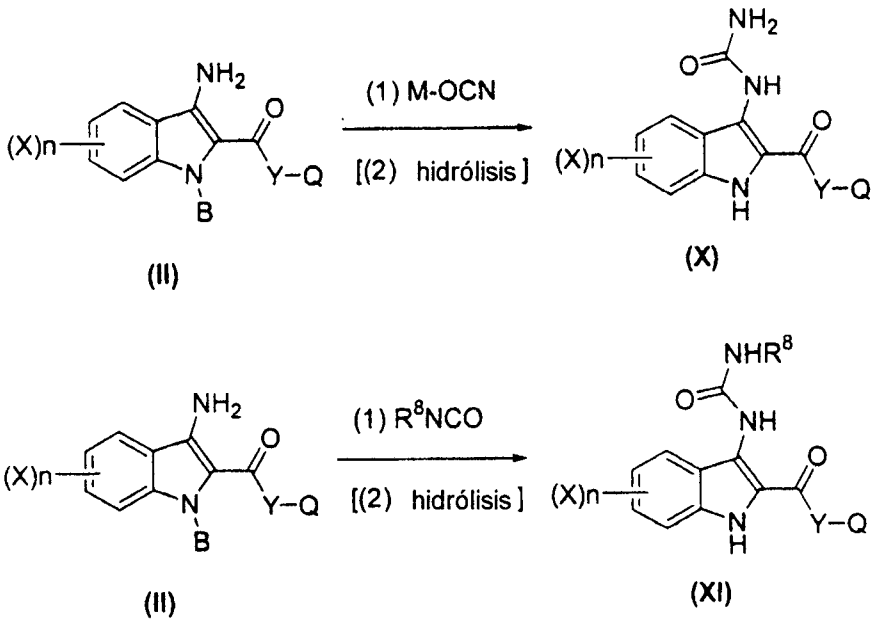
disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilformamida o similares. Si es necesario, la reacción se realiza en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, o un amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, si es

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ [illegible] na, 113
Telé[illegible] - MADRID

necesario, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

En otra realización, los compuestos de fórmula (X) y los compuestos de fórmula (XI), en los que R^8, X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento y B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, se preparan de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 4.



ESQUEMA 4

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se hace

PATENTES KOCH MORENO

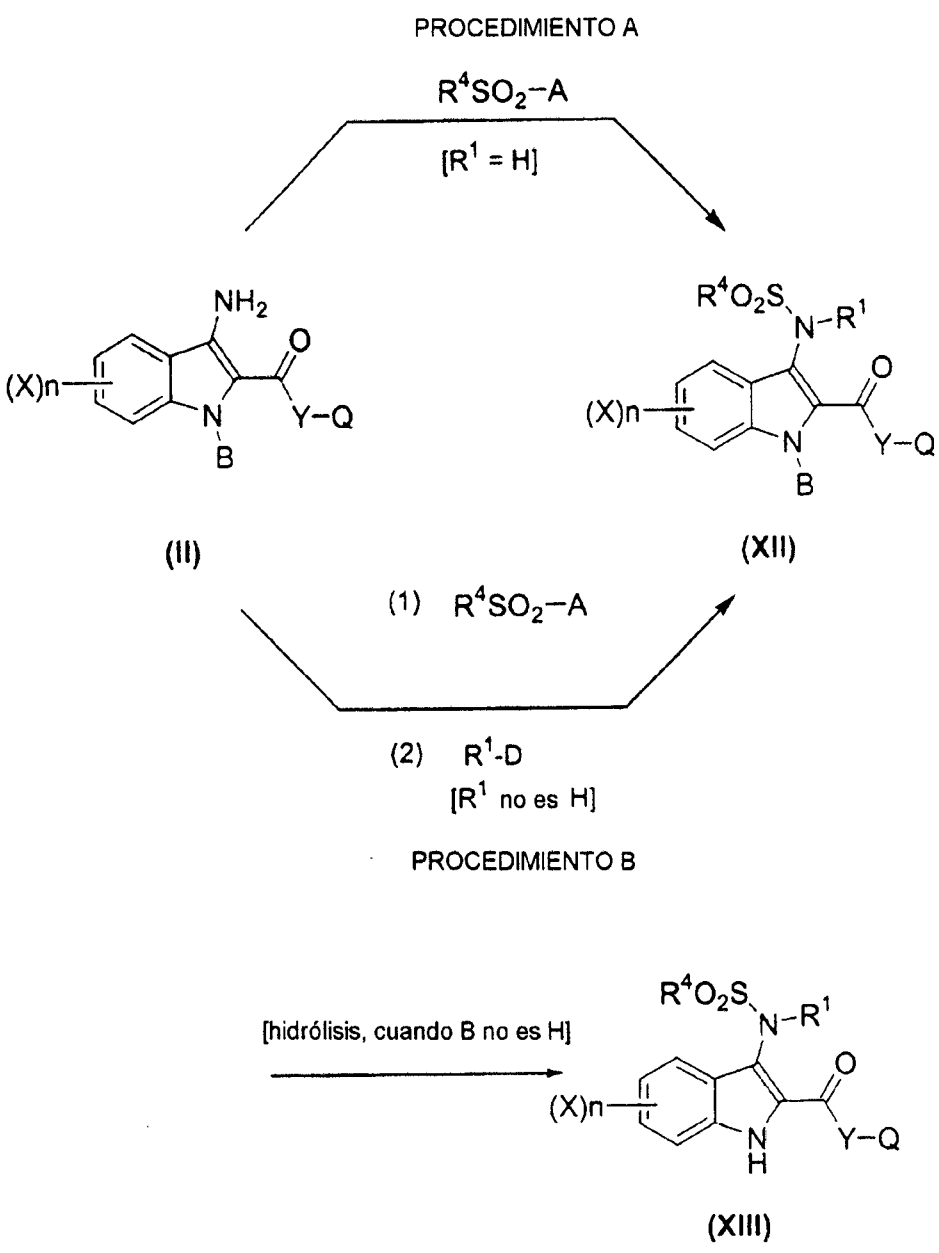
reaccionar con un compuesto de fórmula M-OCN, o un compuesto de fórmula R^8NCO. En un compuesto de fórmula M-OCN, M se define de tal forma que un compuesto de fórmula M-OCN sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, M puede ser sodio o potasio.

Los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, diclorometano o similares. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas superiores o inferiores. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] MADRID

En otra realización, un compuesto de fórmula (XIII) se prepara de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 5.



PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID

ESQUEMA 5

En el Esquema 5, B es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo o similares. El grupo Q, X, R^1 y n son como se han definido anteriormente en este documento.

Por ejemplo, en el Procedimiento A o en la etapa 1 del Procedimiento B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^4SO_2-A en la que A se define de tal forma que el compuesto R^4SO_2-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, un anhídrido de ácido sulfónico o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula R^4SO_2-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano o similares. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº 113
Teléf. [illegible] MADRID

sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. En las condiciones de reacción descritas anteriormente en este documento, el intermedio de indol puede aislarse como el intermedio sulfonilamino mono-sustituido, como el intermedio sulfonilamino di-sustituido, o como una mezcla de las mismos, y en esta forma es como se usa preferiblemente en la siguiente etapa sin aislamiento.

En la etapa 2 del Procedimiento B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D en la que D se selecciona entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

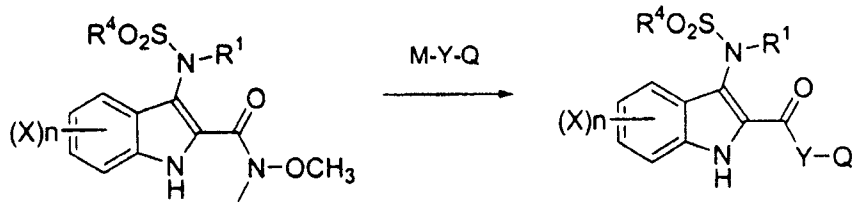
halo o sulfoniloxi, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o *p*-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 250°C, normalmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups*

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

in Organic Synthesis, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405). En estas condiciones de reacción, se produce concomitantemente la fácil escisión de uno de los grupos sulfonilo del intermedio de sulfonilamino di-sustituido.

Un compuesto de fórmula (XIII) también puede prepararse de acuerdo con la etapa de reacción indicada en el Esquema 6.



(XIV) (XIII)

ESQUEMA 6

En el Esquema 6, X, Q, R^1, R^4 y n son como se han definido anteriormente en este documento. El compuesto de fórmula (XIV) (amida) se usa sólo con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así pues, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, M se define de tal forma que el compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, M puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos de Grignard o de metal alcalino adecuados pueden prepararse fácilmente, *in situ*, antes del uso, a partir de los materiales de partida apropiados, por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 150°C, normalmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente, de -40°C a la temperatura ambiente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

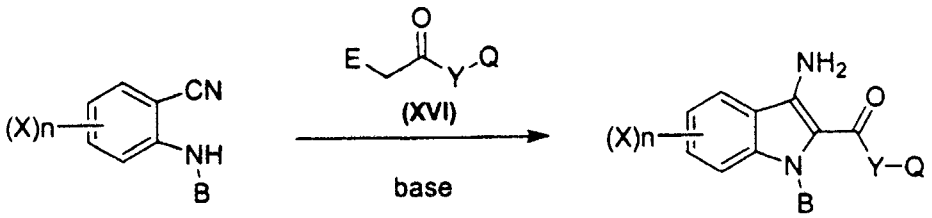
El compuesto de fórmula (XIV) se puede obtener fácilmente por procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y que se describen de forma adecuada dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes.

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por varios procedimientos sintéticos conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos, como se

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID

describe posteriormente en este documento, son ilustrativos y no limitan el alcance de la invención en forma alguna.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en la que B, X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento, se puede obtener fácilmente a partir del 2-aminobenzonitrilo (XV) apropiado como se ilustra en el Esquema 7 (Por ejemplo, véase E. E. García, L. E. Benjamín y R. Ian Fryer, *J. Heterocycl. Chem.*, 10, 51 (1973)).



(XV) (II)

ESQUEMA 7

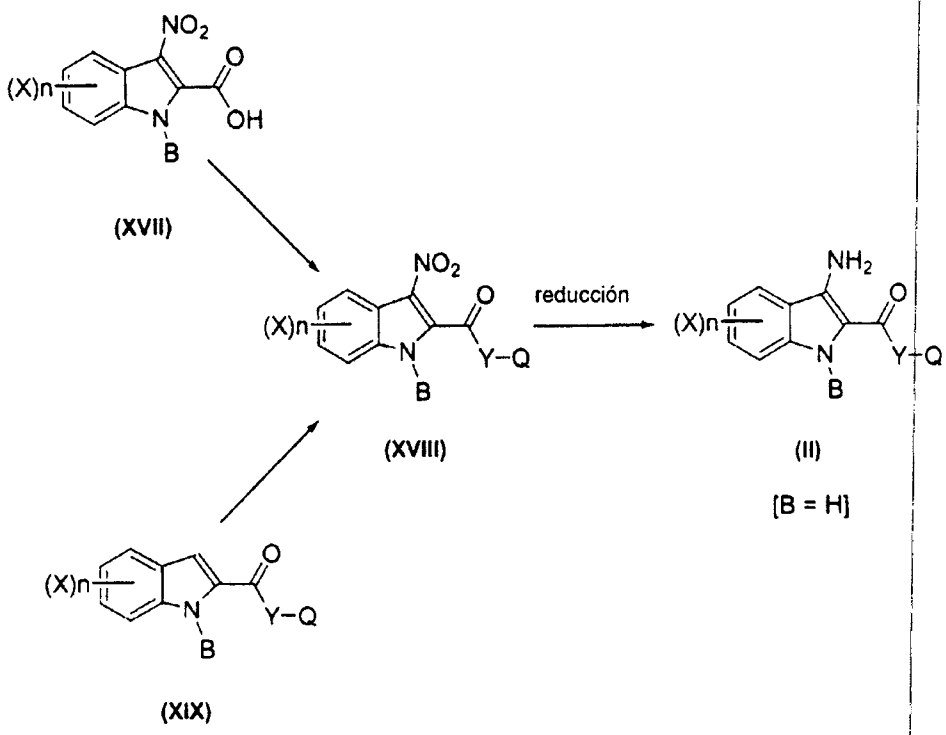
Así pues, el 2-aminobenzonitrilo requerido (XV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI), en la que Y y Q son como se han definido anteriormente en este documento y E es halo, preferiblemente, yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonado o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
c/ Cartagena, 113
Teléf. 5195990 - MADRID

sin limitación, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano o tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40 a 250°C, normalmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción en general son de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (II) en la que X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento y B es hidrógeno, puede prepararse de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 8.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 9[illegible] - MADRID



ESQUEMA 8

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir del compuesto nitro requerido de fórmula (XVIII), mediante reducción en presencia de un agente reductor adecuado por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, cloruro de estaño (II) en etanol (F. D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 25, 839 (1984)), hierro - cloruro amónico en etanol acuoso (K. Ramadas y N. Srinivasan, *Synth. Commun.*, 22, 3189 (1992)), o polvo de cinc o hierro en ácido acético (E. Wertheim, *Org. Synth. Coll. Vol. 2.*, 160 (1943)), o por hidrogenolisis catalítica. Los catalizadores preferidos son,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

por ejemplo, paladio sobre carbón o Níquel Raney (C. F. H. Allen y J. Vanallan, *Org. Synth. Coll. Vol. 3.*, 63 (1955)). El compuesto nitro de fórmula (XVIII) se puede obtener fácilmente por procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y que se describen de forma adecuada en los ejemplos adjuntos no limitantes.

El material de partida adecuado de las fórmulas en las síntesis generales mencionadas anteriormente puede obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La preparación de tales materiales de partida se describe dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes que se proporcionan sólo con fines ilustrativos. Como alternativa, los materiales de partida requeridos pueden obtenerse por procedimientos análogos a los descritos más adelante en este documento o por modificaciones de los mismos.

Los productos que se tratan en las síntesis generales mencionadas anteriormente e ilustradas en los ejemplos experimentales descritos en este documento después pueden aislarse por procedimientos convencionales, y la purificación puede conseguirse por medios convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, tales como técnicas de destilación, cristalización o cromatografía.

Ciertos compuestos descritos en este documento contienen

PATRICIA HOEH MORENO
Tel. [illegible] MADRID

uno o más centros asimétricos y pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. La presente invención contempla todos tales estereómeros posibles, así como sus formas racémicas y enantioméricamente puras resueltas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son aquellas que forman sales de adición no tóxicas tales como, pero sin limitación, las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, acetato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, fumarato, glucuronato, hipurato, lactato, tartrato, sacarato, succinato, maleato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, fosfato y pamoato (es decir, 4,4'-metileno-*bis*-(3-hidroxi-2-naftoato)). Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas convencionales.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden formar cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo apropiado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o en un

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 ... - MADRID

disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de los mismos o similares.

Dentro del alcance de esta invención también se incluyen bioprecursores (también denominados profármacos) de los compuestos de fórmula (I). Un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) es un derivado químico del mismo que se convierte fácilmente de nuevo en el compuesto parental de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) se convierte de nuevo en el compuesto parental de fórmula (I) después de que el bioprecursor se haya administrado y haya sido absorbido por un mamífero, por ejemplo, por un ser humano. Cuando los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden formar solvatos tales como hidratos, tales solvatos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Un ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I) en la que la 1ª posición del anillo de indol está sustituida con un grupo seleccionado entre hidroximetilo, -C(O)-alquilo C_{1-4}, -C(O)-(NH_2)CH-(alquilo C_{1-4}), -C(O)-fenilo, -CH_2NHC(O)-arilo, -CH_2-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-alquilo C_{1-4}, -alquil-C_{1-4}-piridilo, -C(O)CH_2NR_2 y -CH_2N(alquilo C_{1-4})$_2$.

Otro ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I) en la que el grupo carboxilo está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4},

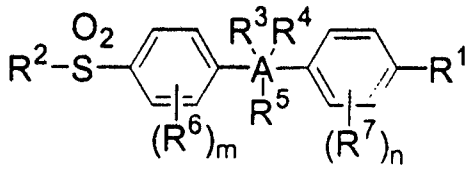
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Telef. 519 89 9[illegible] MADRID

$-CH_2$-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-alquilo-C_{1-4}, $-CH_2$-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CH_2C(O)$-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CH_2$-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-O-alquilo C_{1-4}, etil-OH y $-CH_2CO_2H$.

Los compuestos de fórmula general (XX) pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas. Los siguientes ejemplos representativos que se describen más adelante en este documento, son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención en forma alguna. A menos que se indique otra cosa, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente en este documento.

1) Síntesis del Compuesto (XX) mediante la Formación del Anillo A.

El Compuesto (I) puede sintetizarse por una diversidad de procedimientos de formación del anillo A.



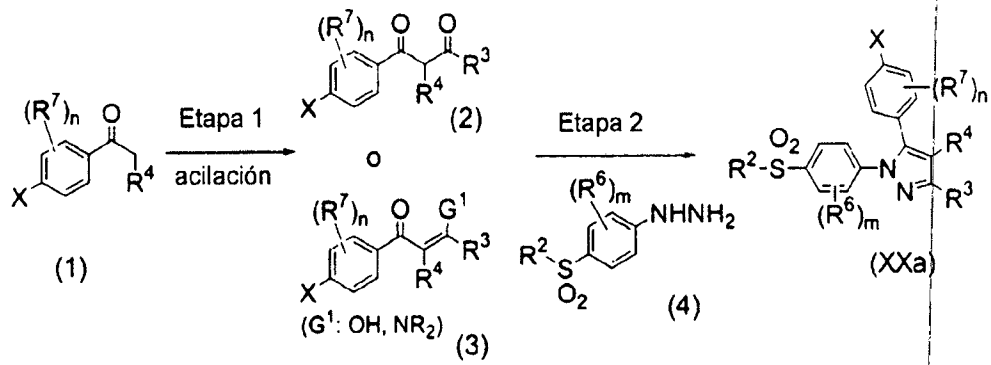
(I)

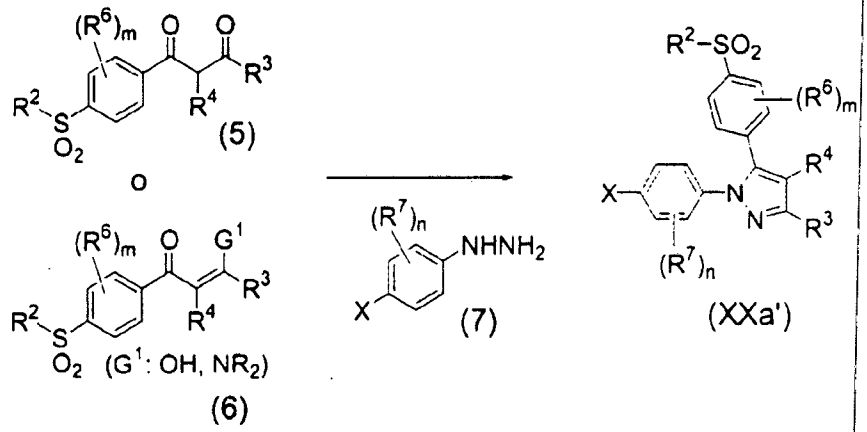
Pirazol:

Cuando A es un anillo de pirazol, el pirazol (Ia) puede prepararse a partir de una 1,3-dicetona apropiada o sus equivalentes (2 ó 3) y fenilhidrazina (4), como se muestra en el esquema 9.

ESQUEMA 9

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID





En la etapa 1, la cetona (1) se trata con una base (por ejemplo, NaOMe, NaH y Me_3Si_2NLi, preferiblemente NaOMe, representando Me metilo) y un reactivo acilante (por ejemplo, éster o equivalente de éster tal como acilimidazol, dialquilamida y dialquilacetal), en un disolvente tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, diclorometano y metil terc-butil éter, para formar la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) (G^1 es OH o NR_2: R = alquilo C_{1-4}). En el Esquema I, X es R^1, cloro, bromo u OH.

En la etapa 2, la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

1,3-dicetona (3) se trata con la sal (tal como la sal clorhidrato, bromhidrato, sulfato y oxalato) o la base libre del derivado de hidrazina (4), en un disolvente prótico anhidro tal como etanol o ácido acético, a la temperatura de reflujo, durante un período de 2 a 20 horas, produciendo el compuesto de pirazol (XXa).

Los materiales de partida (1) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por el procedimiento descrito en *Aust. J. Chem.*, 1977, *30*, 229 y *Heterocycles*, 1990, *31*, 1951, los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. El pirazol regioisomérico (XXa') también puede prepararse a partir de la correspondiente 1,3-dicetona (5) o equivalente de 1,3-dicetona (6) y fenilhidrazina (7), lo cual es bien conocido en la técnica.

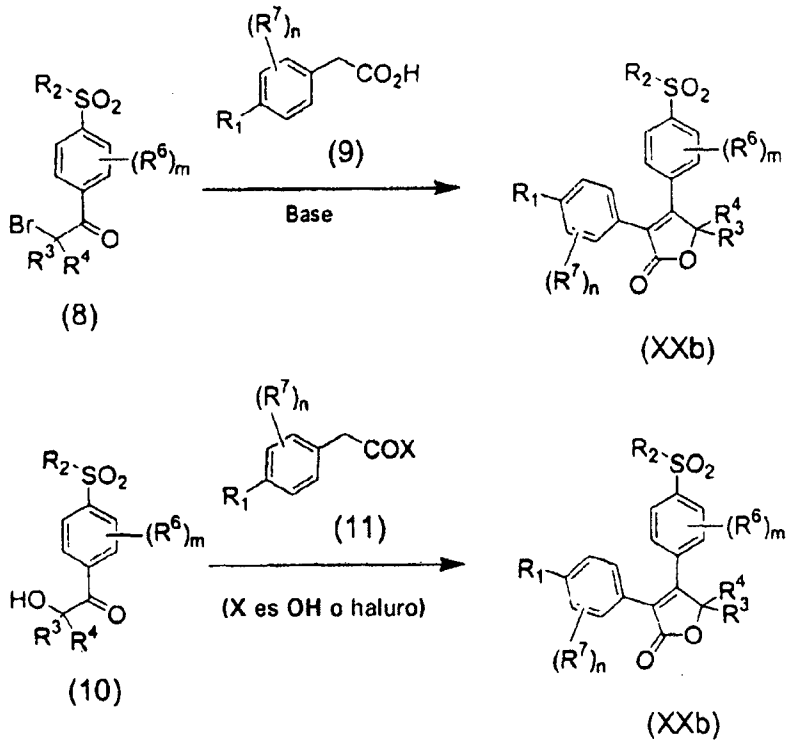
Furanona:

La furanona (XXb) puede prepararse a partir de la aril bromometil cetona (8) y el ácido arilacético (9).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

91

ESQUEMA 10



Como se muestra en el Esquema 10, una aril bromometil cetona (8) apropiadamente sustituida se hace reaccionar con un ácido arilacético (9) apropiadamente sustituido en un disolvente tal como acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano y éter dietílico, en presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina, y después se trata con 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) produciendo la furanona (XXb). La α-bromometilcetona (8) puede obtenerse fácilmente mediante halogenación de la correspondiente acetofenona, lo cual es bien conocido en la técnica.

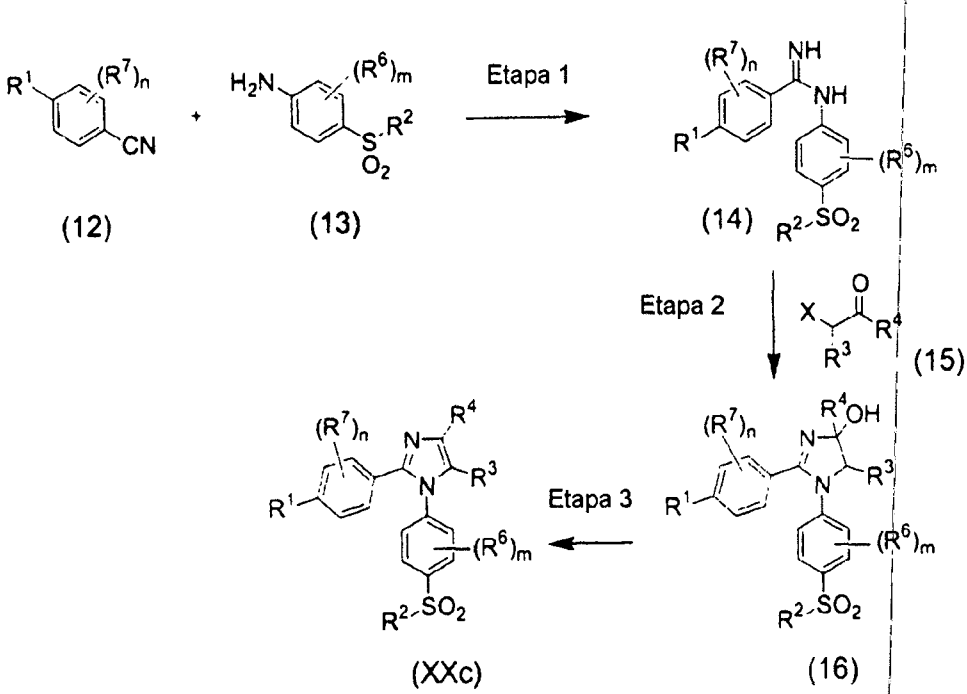
La furanona (XXb) también puede prepararse mediante la

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 ... MADRID

reacción de α-hidroxi cetona (10) con (11) (X=OH) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida y meto-p-toluenosulfonato, y el tratamiento adicional con una base tal como DBU.Imidazol:

El Imidazol (XXc) puede prepararse mediante la reacción de la amidina (14) y la α-halocetona (15), seguido de la deshidratación como se muestra en el Esquema 11.

ESQUEMA 11I



En la etapa 1, la reacción del nitrilo sustituido (12) con fenilamina primaria (13) en presencia de reactivos de alquilaluminio tales como trimetilaluminio, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio o cloruro de dietilaluminio, en

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

93

presencia de disolventes inertes tales como tolueno, benceno y xileno, proporciona la amidina (14).

En la etapa 2, la reacción de la amidina (14) con la α-halocetona (15) (siendo X bromo o cloro) en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico y bicarbonato potásico, o aminas terciarias impedidas tales como N,N'-diisopropiletilamina, en presencia de disolventes inertes tales como isopropanol, acetona y dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, durante 30 minutos a 2 días, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C durante 30 minutos a 8 horas, proporciona el 4,5-dihidroimidazol (16).

El 4,5-dihidroImidazol (16) obtenido puede deshidratarse en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido 4-toluenosulfónico, el ácido trifluoroacético y ácidos minerales (tales como el ácido clorhídrico) formando el Imidazol 1,2-disustituido (XXc) de esta invención (etapa 3). Los disolventes adecuados para esta etapa de deshidratación son, por ejemplo, tolueno, xileno o benceno. Un compuesto (XXc) en el que R^2 es amino puede prepararse mediante el uso de un compuesto (XXc) en el que R_2 es metilo, por ejemplo, por el procedimiento de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201).

En algunos casos, el intermedio (16) no puede aislarse

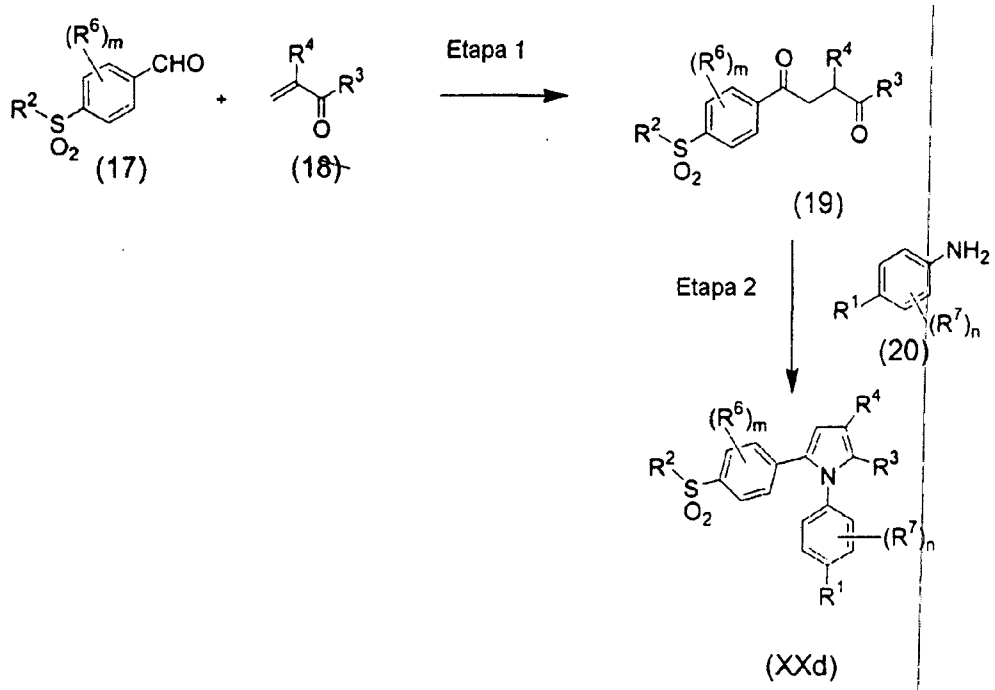
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

fácilmente. La reacción, en las condiciones descritas anteriormente, se realiza produciendo directamente el Imidazol (XXc).

Pirrol:

El pirrol puede prepararse mediante el procedimiento de Paal-Knorr, que es bien conocido en la técnica (Esquema 12).

ESQUEMA 12



La preparación de la 1,4-dicetona (19) adecuada mediante la reacción de Stetter (para una revisión de la reacción de Stetter, véase *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, *15*, 639.), seguida de calentamiento con aminas apropiadas (20) en la condensación de Paal-Knorr, proporciona el pirrol (XXd). La reacción de Stetter del benzaldehído sustituido (17) con la

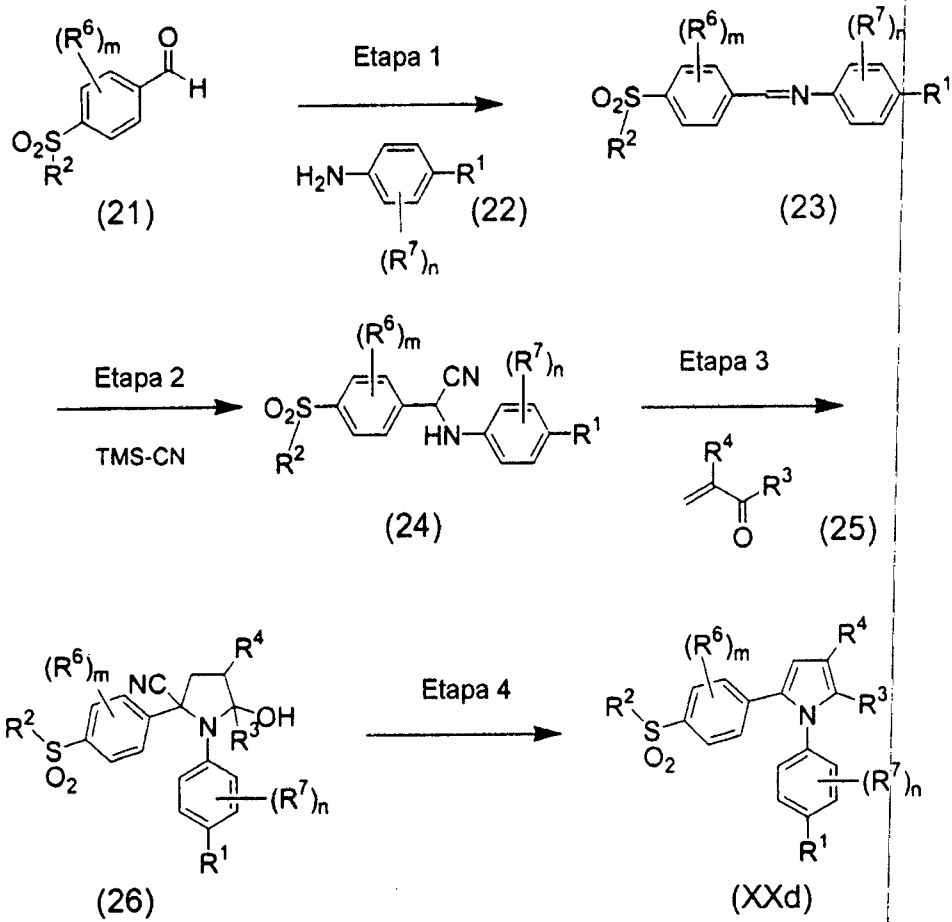
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

cetona α,β-insaturada (18) usando el catalizador de sal de tiazolio en presencia de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, proporciona la 1,4-dicetona (19). Los disolventes adecuados para esta reacción son metanol, etanol o isopropanol. La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, durante un período de 15 minutos a 2 días, preferiblemente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C, durante un período de 30 minutos a 1 día. La condensación de la 1,4-dicetona (19) con la arilamina (20) en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido 4-toluenosulfónico proporciona el pirrol (Id). Son disolventes adecuados para esta etapa de condensación, por ejemplo, el tolueno, el xileno o el benceno. Un compuesto de (XXd) en el que R^2 es amino puede prepararse mediante el uso de un compuesto (XXd) en el que R^2 es metilo, por ejemplo, por el procedimiento de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 7201.).

Como alternativa, el pirrol (XXd) puede prepararse como se muestra en el Esquema V.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ESQUEMA 13



En la etapa 1, puede prepararse una aldimina (23) mediante la condensación de deshidratación de un benzaldehído (21) con una anilina (22) en un disolvente inerte. La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como el hexano y el heptano; hidrocarburos aromáticos tales como el benceno y el tolueno; hidrocarburos halogenados tales como el cloruro de metileno y el cloroformo; éteres tales como el éter dietílico, el

PATRICIA KCCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. Carranza, 113
Teléf. 519 - MADRID

tetrahidrofurano y el dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol. Entre estos disolventes, puede ser preferible el alcohol. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 5°C a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, durante un período de 10 minutos a 20 horas, más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la etapa 2, puede prepararse un anilinonitrilo (24) mediante la adición de cianuro de hidrógeno a la aldimina (23) preparada como se ha descrito en la etapa 1. La reacción puede realizarse haciendo reaccionar la aldimina (23) con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de estaño y cloruro de cinc, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 5°C a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, durante un período de 10 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 1 a 20 horas.

En las etapas 3 y 4, el pirrol (XXd) puede prepararse mediante la reacción del anilinonitrilo (24), preparado como se ha descrito en la etapa 2, con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) para obtener un compuesto de pirrolidina (26), que después puede deshidratarse y deshidrogenocianarse.

En la etapa 3, la reacción puede realizarse haciendo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 29 90 - MADRID

reaccionar el anilinonitrilo (24) con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) en presencia de una base, tal como amida de litio, amida sódica, amida potásica, bis(trimetilsilil)amida de litio y metóxido sódico, preferiblemente bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a la temperatura ambiente, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

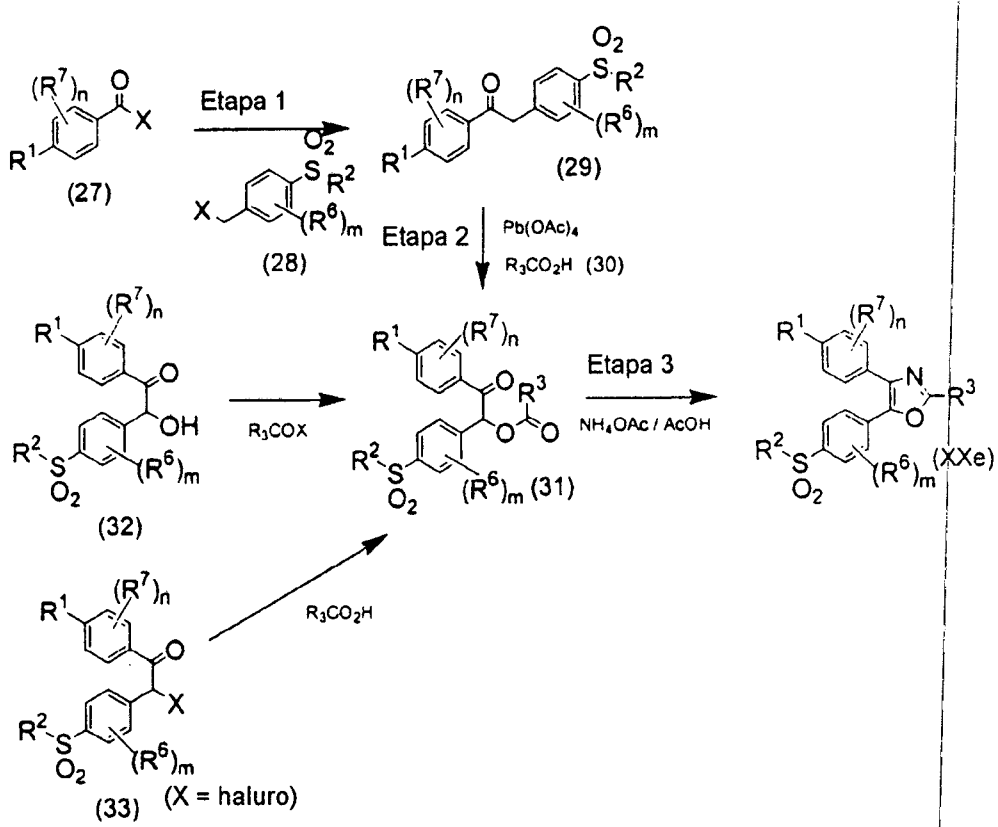
En la etapa 4, los pirroles (XXd) pueden prepararse mediante la deshidratación y deshidrogenocianación del compuesto de pirrolidina (26). Esto puede conseguirse calentando el producto bruto obtenido por evaporación del disolvente del producto de la etapa 3, o calentando el material bruto obtenido por la extracción, a una temperatura de 80°C a 250°C, en presencia o ausencia de un disolvente, después de que haya terminado la reacción de la etapa 3. Serían disolventes adecuados el tolueno, xileno, diglime, éter difenílico, dimetilformamida y similares.

Oxazol:

El oxazol (XXe) puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema 14.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Telef. 519 - MADRID

ESQUEMA 14



En la etapa 1, la cetona (29) puede prepararse mediante la reacción del haluro de ácido (27) con haluro de 4-sulfonilbencilo (preferiblemente, X=Cl o Br) (28), en presencia de un metal tal como cinc y magnesio, preferiblemente cinc, en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, benceno y tolueno, a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 50°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas. En esta reacción puede

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID
Tel

usarse un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio. En la etapa 2, la α-carboniloxi cetona (31) puede prepararse mediante la reacción de la cetona (29), preparada como se ha descrito anteriormente, con un ácido carboxílico apropiado (30), en presencia de acetato de plomo (IV) y acetato de manganeso (III) y en presencia o ausencia de un disolvente, pero cuando se usa un disolvente, el adecuado sería benceno, tolueno y xileno. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 50°C a 120°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

El oxazol (XXe) puede prepararse mediante calentamiento de la α-carboniloxi cetona (31) en un ácido alquilcarboxílico inferior tal como el ácido acético, el ácido fórmico y el ácido propiónico, en presencia de acetato amónico, formiato amónico y carbonato amónico, preferiblemente acetato amónico.

Como alternativa, la α-carboniloxi cetona (31) puede prepararse a partir de la correspondiente α-hidroxi cetona (32) o α-halo cetona (33) mediante reacción con un haluro de ácido o ácido carboxílico apropiados, en presencia de una base tal como piridina y trietilamina, en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno y cloroformo, a una temperatura de -10°C a 100°C. La correspondiente α-hidroxi cetona (32) o α-halo cetona (33) puede prepararse mediante

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

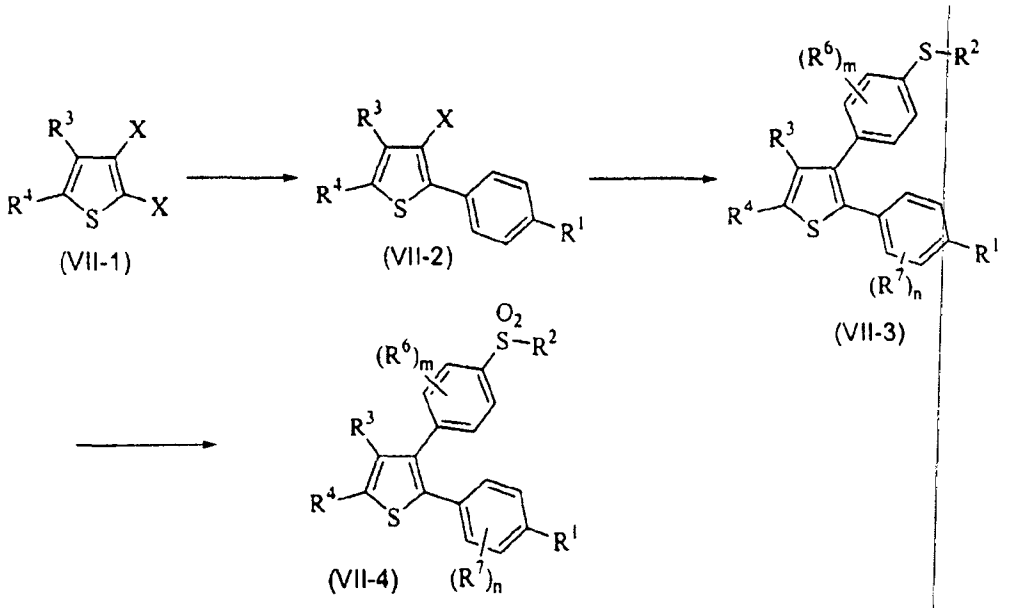
oxidación de la cetona (29) usando diacetato de yodobenceno, o mediante halogenación de la cetona usando bromo, cloro y *N*-bromosuccinimida en presencia de un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno y tolueno. Un compuesto (XXe) en el que R^2 es amino puede prepararse usando un compuesto (XXe) en el que R^2 es metilo, por ejemplo, mediante el procedimiento de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201).

El oxazol regioisomérico puede prepararse a partir del correspondiente haluro de ácido sulfonilbenzoico y haluro de bencilo.

Tiofeno:

Los análogos de tiofeno pueden prepararse como se muestra en el Esquema 15.

ESQUEMA 15



PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

El acoplamiento de Suzuki de 2,3-dihalotiofeno (VII-1) con ácido 4-(aril- o heteroaril)fenilborónico, seguido del segundo acoplamiento con ácido 4-(R^2-tio)fenilborónico, proporciona 2-[4-(aril o heteroaril)fenil]-3-[4-(metiltio)fenil]tiofeno. El tiofeno obtenido (VII-3) puede oxidarse por los procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar los análogos de metilsulfonilo (VII-4).

Como alternativa, en esta reacción pueden usarse otros reactivos de arilmetal tales como reactivo de aril-Grignard, reactivo de arilcinc, reactivo de arilestaño o reactivo de arilsililo, en lugar de ácido arilborónico.

La reacción de ácido arilborónico con 2,3-dihalotiofeno puede realizarse en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano o dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido potásico, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato sódico o una combinación de agua y un solo disolvente, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Suzuki (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y dicloro bis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 60 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

PATRICIA HOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Isoxazoles:

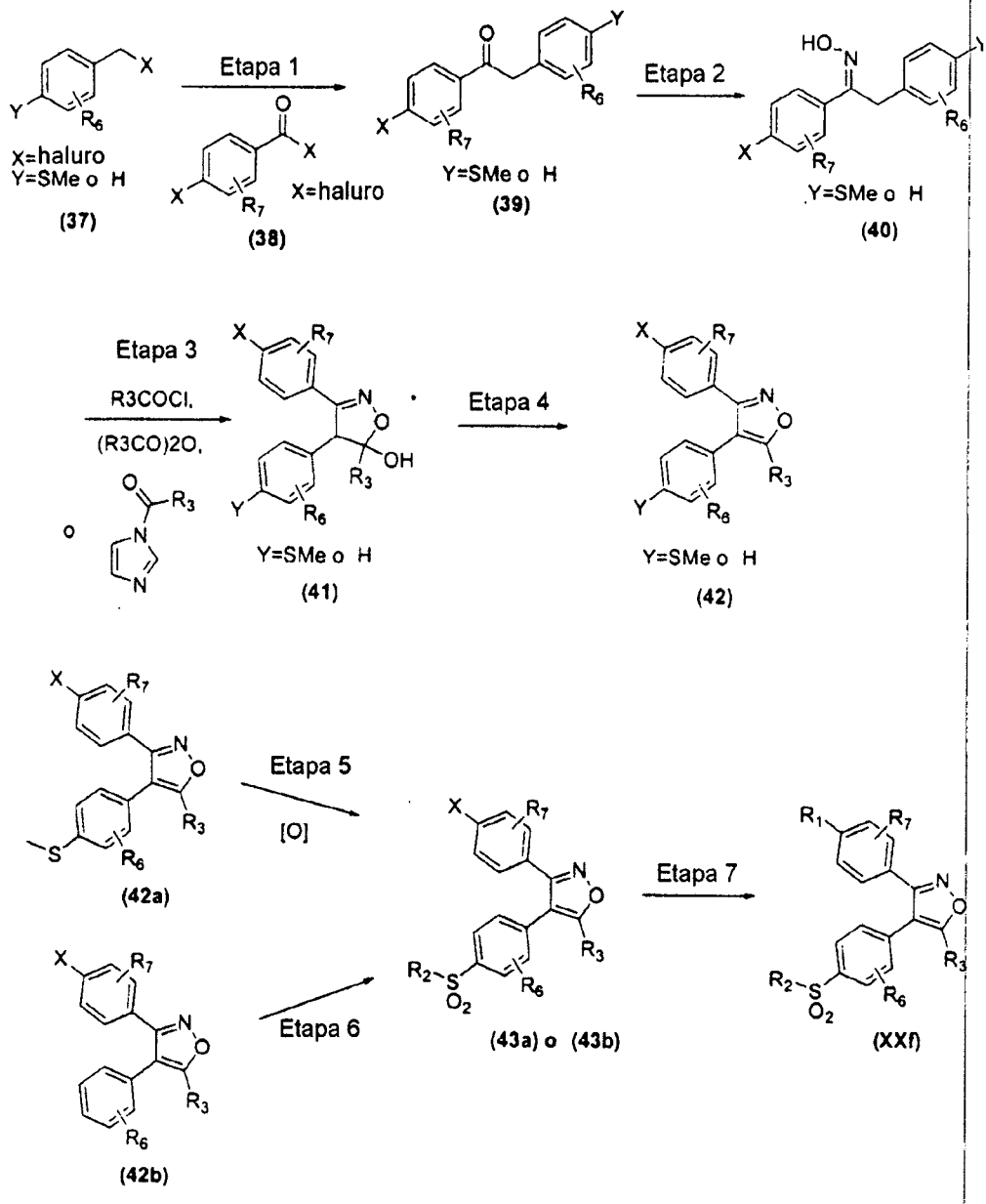
Cuando A es un anillo de isoxazol, los derivados de isoxazol (XXf), (XXg) y (XXg') pueden prepararse a partir de las oximas apropiadas (40) y (47) como se muestra en los esquemas 16 y 17.

3,4-Difenilisoxazoles;

La síntesis de 3,4-difenilisoxazol se muestra en el esquema 16.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartag na, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

ESQUEMA 16



En la etapa 1, la cetona (39) puede prepararse a partir del haluro de bencilo (37) y el haluro de ácido (38), de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 de la

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 99 90 - MADRID

síntesis de oxazol (Esquema 14).

En la etapa 2, la oxima (40) puede obtenerse mediante tratamiento de la cetona (39) con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base tal como acetato sódico, en un disolvente inerte tal como agua, metanol, etanol, i-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico o una mezcla de los disolventes descritos anteriormente, preferiblemente una mezcla de agua y etanol. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a la temperatura de reflujo, durante un período de 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la etapa 3, el 4,5-dihidroisoxazol (41) puede prepararse mediante C-acilación de la oxima (40), seguido de una ciclación espontánea. Esta reacción puede realizarse mediante la reacción de la oxima (40) con un haluro de acilo, anhídrido de ácido, N-acilimidazol y carboxamida, en presencia de una base tal como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica y bis(trimetilsilil)amida potásica, preferiblemente diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano, a una temperatura de -78°C a 100°C,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

preferiblemente de -78°C a la temperatura ambiente, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la etapa 4, el isoxazol (42) puede obtenerse mediante deshidratación del dihidroisoxazol (41) usando ácido. Esto puede conseguirse calentando el dihidroisoxazol (41) con ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido polifosfórico, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, diglIme, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o similares, a una temperatura de aproximadamente 40°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a 100°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la etapa 5, la sulfona (43a) puede prepararse mediante oxidación del sulfuro (42a). Esa reacción puede realizarse con un oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, en un disolvente inerte tal como cloroformo, tetraclorocarbono, diclorometano o ácido acético, preferiblemente diclorometano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante un período de 15 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

PATRICIA HOCH MORENO
INGENIERO EN ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

En la etapa 6, la sulfonamida (43b) puede prepararse haciendo reaccionar posteriormente el isoxazol (42b) con ácido clorosulfónico a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a 70°C, durante un período de 15 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas, vertiendo la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y amoniaco concentrado.

En la etapa 7, el isoxazol (XXf) puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento cruzado del isoxazol (43), como se describe más adelante en este documento.

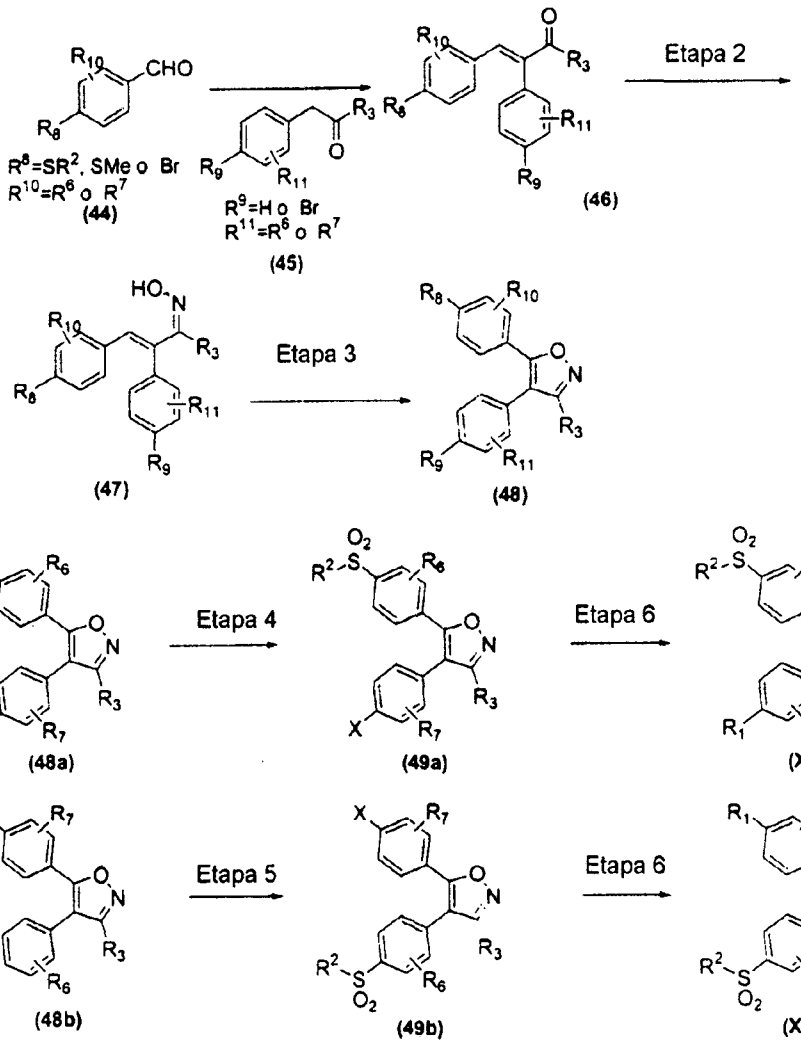
El isoxazol regioisomérico puede prepararse a partir del correspondiente haluro de 4-metiltiobenzoílo y haluro de 4-bromobencilo.

4,5-Difenilisoxazoles;

La síntesis de 4,5-difenilisoxazol se muestra en el esquema 17.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID

ESQUEMA 17



En la etapa 1, la cetona α,β-insaturada (46) puede prepararse mediante reacción aldólica del benzaldehído (44) con la cetona (45), seguido de β-eliminación, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, hidruro potásico, amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C [illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] MADRID

bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida potásica, bis(trimetilsilil)amida sódica, piperidina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), preferiblemente piperidina, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno y sulfóxido de dimetilo, preferiblemente benceno y tolueno. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de 15 minutos a 50 horas, preferiblemente de 1 hora a 30 horas.

En la etapa 2, la oxima (47) puede obtenerse a partir de la cetona (46) de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 en la sección de 3,4-difenilisoxazol.

En la etapa 3, el isoxazol (48) puede prepararse mediante el tratamiento de la oxima (47) con una mezcla de yodo y yoduro potásico, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato ácido sódico, carbonato ácido potásico y su solución acuosa, en un disolvente apropiado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, sulfóxido de dimetilo y N,N-dimetilformamida, preferiblemente tetrahidrofurano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de 15 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

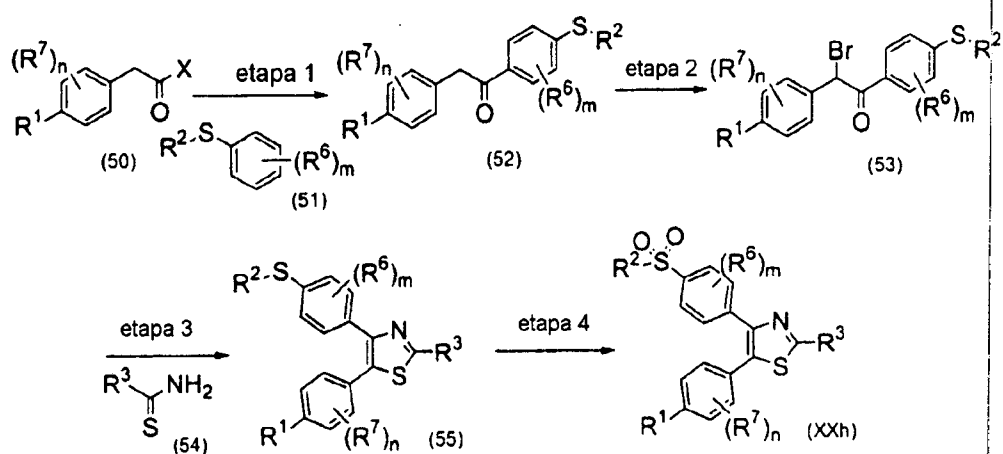
En la etapa 4, la sulfona (49a) puede obtenerse a partir del sulfuro (48a), de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la etapa 5, la sulfonamida (49b) puede obtenerse a partir del isoxazol (48b), de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la etapa 6, los isoxazoles (XXg) y (XXg') pueden obtenerse, respectivamente, a partir de los isoxazoles (49a) y (49b), mediante la reacción de acoplamiento cruzado descrita más adelante en este documento.

Tiazol:

ESQUEMA 18



El tiazol puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema X. En la etapa 18, la cetona (52)

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tele MADRID

puede prepararse mediante la acilación de Friedel Crafts. El haluro de acilo (50) (preferiblemente X = Cl o Br) se trata y se hace reaccionar con R^2-tiobenceno (51) y un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de titanio (IV) y cloruro de estaño (IV) en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno, cloroformo, nitrobenceno, diclorobenceno, clorobenceno y disulfuro de carbono, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de la temperatura ambiente a 50°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas. En la etapa 2, la α-bromocetona (53) puede prepararse mediante la reacción de la cetona (52) con bromo en un disolvente inerte tal como ácido acético, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano y éter dietílico. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 5 horas. En la etapa 3, el anillo de tiazol puede prepararse mediante la reacción de α-bromocetona (53) con la tioamida (54) en un disolvente inerte tal como etanol, metanol, dioxano o tolueno, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a la temperatura de reflujo, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas. En la etapa 4, el sulfonilbenceno (XXh)

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 91[illegible] MADRID

puede prepararse mediante la oxidación del compuesto de sulfuro (55). Esta reacción puede realizarse con un agente oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, preferiblemente mCPBA, en un disolvente inerte tal como tetraclorocarbono, diclorometano, cloroformo y ácido acético, a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

Los compuestos de fórmula (XX) en la que A es distinto del heterociclo o carbociclo mencionados anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos.

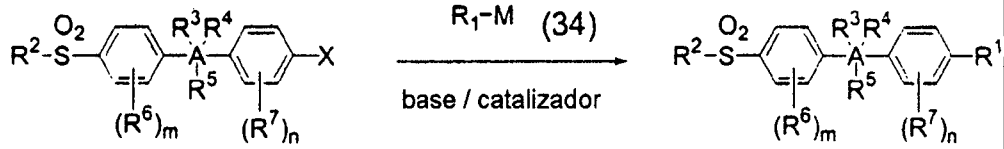
2) Síntesis del Compuesto (XX) mediante Reacción de Acoplamiento Cruzado.

Los compuestos de fórmula (XX) pueden sintetizarse usando el procedimiento de Kharash, Negishi, Stille o Suzuki, y col., que son bien conocidos en la técnica. En general, los compuestos de biarilo se sintetizan mediante varias reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado a partir de haluros o triflatos de arilo y reactivos de arilmetal, [por ejemplo, reactivo de Grignard (en la denominada reacción de Kharasch), reactivo de arilcinc (en la denominada reacción de Negishi), reactivo de arilestaño (en la denominada reacción de Stille), reactivo de arilboro (en la denominada

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C
Teléf. [illegible] MADRID

reacción de Suzuki), reactivo de arilsililo, etc. (para revisión, véase el artículo citado; S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303]. Estos procedimientos pueden aplicarse a la preparación del compuesto (XX). El compuesto (XX) puede prepararse a partir de los correspondientes haluros o triflatos de arilo (XXI) y el reactivo de aril metal (34), como se muestra en el Esquema 19.

ESQUEMA XI



(XXI) (XX)

(en el que X es haluro o triflato, y M es ácido borónico, éster borónico, haluro de cinc, haluro de magnesio o grupos de triaquil estaño).

La reacción del ácido aril o heteroarilborónico (34) con un haluro o triflato de arilo (XXI) puede realizarse en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido potásico, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato sódico o una combinación de agua y un solo disolvente, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID

de Suzuki (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y dicloro bis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 60 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

La reacción de haluro de aril o heteroaril cinc (34) con un haluro o triflato de arilo (II) puede realizarse en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Negishi (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio/n-BuLi, diclorobis(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio y diclorobis(1,4-bis(bifenilfosfino)butano)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 20 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

La reacción del reactivo de aril o heteroarilestaño (34) con un haluro o triflato de arilo (II) puede realizarse en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y si es

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

necesario, se usa una sal tal como cloruro de litio, hidróxido amónico o bromuro de cobre (I). El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente en la denominada reacción de Stille (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y diclorobis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 20 a 130°C, durante 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

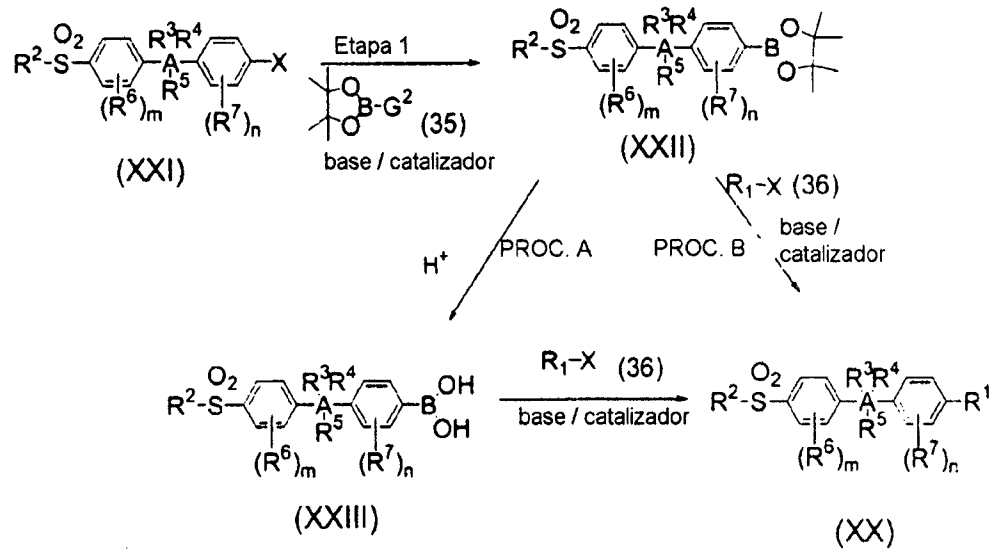
La reacción de reactivo de aril o heteroaril Grignard (34) con un haluro o triflato de arilo (XXI) puede realizarse en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente en la denominada reacción de Kharasch (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)níquel, diclorobis(1,4-bis(difenilfosfino)butano)níquel y diclorbis(1,2-bis(difenilfosfino)etano)níquel). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 20 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

Como es evidente para los especialistas en la técnica, el compuesto (I) puede obtenerse a partir de una reacción del compuesto (XXII) o (XXIII) y el compuesto (36) como se

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Caravaca, 113
Teléf. 519 ... - MADRID

muestra en el esquema 20,

ESQUEMA XII



En la etapa 1, la reacción del haluro de arilo (XXI) y el reactivo de boro (35) (G^5 es H o B(alquilo C_{1-4})$_2$) en un disolvente apropiado tal como dimetoxietano y tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como acetato potásico o trietilamina, en condiciones de calentamiento (por ejemplo, de 80°C a 100°C) durante un período de 2 horas a 20 horas, proporciona el producto del éster de ácido borónico (III).

El éster del ácido borónico (III) puede hidrolizarse mediante un catalizador ácido tal como el ácido 4-toluenosulfónico, el ácido trifluoroacético o ácidos

PATRICIA HOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Pertiga na, 113
Teléf. 519 ... ADRID

minerales (tales como el ácido clorhídrico) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico, benceno o una combinación de agua y un solo disolvente para formar el ácido borónico (XXIII).

El compuesto de biarilo (XX) puede prepararse a partir de éster del ácido borónico (XXII) o del ácido borónico (XIII) y haluros o triflatos de arilo (36), en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como fosfato potásico, trietilamina, bicarbonato sódico y carbonato sódico, en condiciones de calentamiento (por ejemplo, de 60°C a 150°C), durante un período de 2 horas a 20 horas. Los disolventes adecuados para esta reacción de acoplamiento son, por ejemplo, benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o una combinación de agua y un solo disolvente, preferiblemente agua y dimetoxietano. El material de partida (XXI), en el que X es haluro o triflato, puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis general 1), como es evidente para un especialista en la técnica.

Los materiales de partida de las síntesis generales mencionadas anteriormente pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La preparación de tales materiales de partida se describe en

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

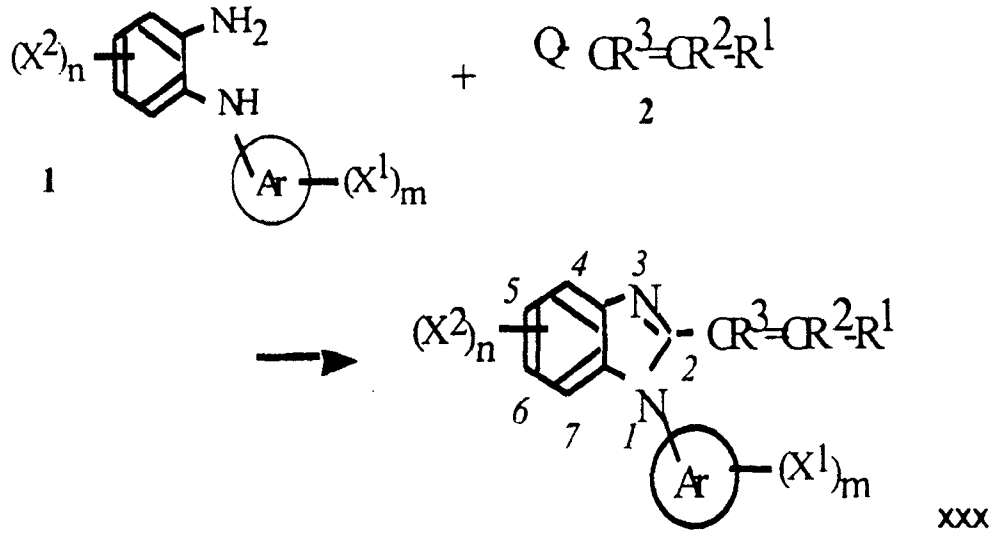
118

los ejemplos adjuntos no limitantes que se proporcionan sólo con fines ilustrativos. Como alternativa, los materiales de partida requeridos pueden obtenerse por procedimientos análogos a los descritos más adelante en este documento o por modificaciones de los mismos.

Un compuesto de fórmula (XXX) puede prepararse por cualquier procedimiento sintético aplicable a los compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos, descritos en los Esquemas A-F, son ilustrativos de la invención en la que, a menos que se indique otra cosa, Ar, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, m y n son como se han definido anteriormente en este documento. Para la síntesis de los compuestos de estructura relacionada con los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Triciclic Compounds" en *Heterocyclic Compounds*, Vol. 40, Preson, P.N. Ed. John Willey y Sons, NY, 1981.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 99 9[illegible] MADRID

ESQUEMA A



1 2 XXX

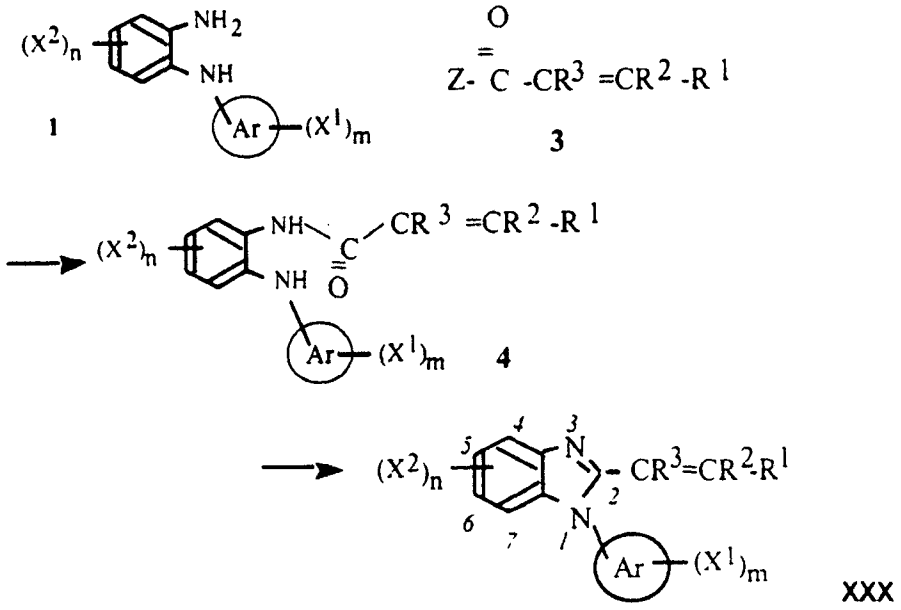
Por ejemplo, el compuesto de fórmula XXX puede prepararse de acuerdo con la reacción indicada en el Esquema A. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que el grupo Q se define de tal forma que el compuesto de fórmula 2 sea, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, una carboxamida, un anhídrido de ácido carboxílico, un cloruro de ácido carboxílico, un ortoéster, un éter de imino o un carboxaldehído. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y similares. Preferiblemente, la

PATRICIA KOCH MORENO
Tele

reacción se realiza en presencia de un promotor, tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter de ácido polifosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico, cloruro de cinc (II) y similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción puede realizarse en presencia de un oxidante tal como acetato cúprico, cloranil y similares. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un tubo hermético o en un autoclave a presión media o alta para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ Caravaca, 113
Teléf. 519 80 90 - MADRID

ESQUEMA B



Como alternativa, los compuestos de fórmula XXX pueden prepararse por un procedimiento de dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1, a través de los compuestos de (*N*-acilamino)fenilamina de fórmula 4 como se muestra en el Esquema B. En la primera etapa, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3, en la que Z se selecciona entre halo, -OH, -OR (R es alquilo C_1-C_4), $-NH_2$ o $-OC(O)CR^2=CR^3-R^1-$, por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, formando amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es un ácido carboxílico (es decir, Z es OH), la reacción preferiblemente se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-

PATRICIA HICH MORENO
INGLES Y AL MAN
c. Cea B.na, 113
Teléf. 519 ... MADRID

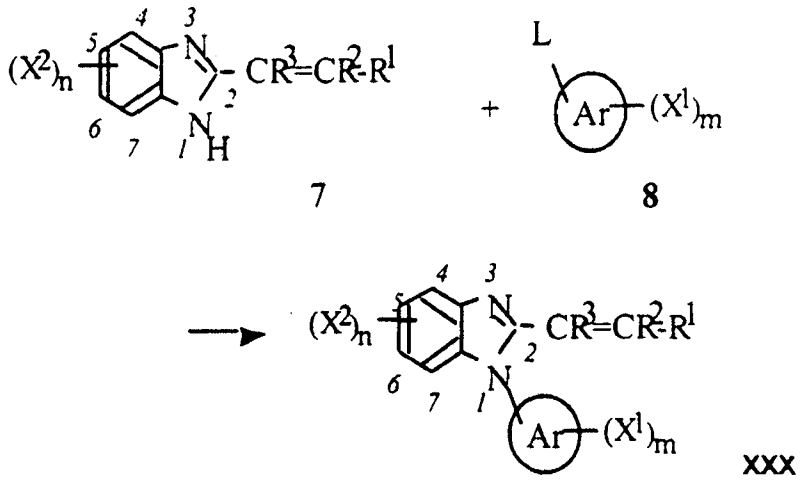
(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico del ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores.

En la siguiente etapa, los compuestos de fórmula XXX se proporcionan mediante ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter del ácido polifosfórico, cloruro de tionilo y ácido *p*-toluenosulfónico. Como alternativa, la reacción de ciclación

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] 113
Teléf. [illegible] ADRID

puede realizarse en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

ESQUEMA C



En otra realización, los compuestos de fórmula XXX' pueden prepararse como se muestra en el Esquema C. Así pues, los compuestos de 2-metilbenzoimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o en ausencia de una base (Sanfilippo, P. J.; Urbanski, M.; Press,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Zaragoza, 113
Teléf. 519 09 96 - MADRID

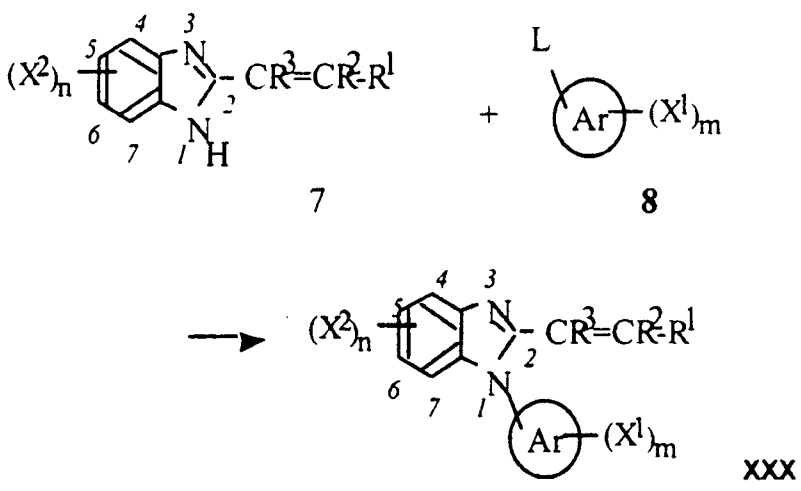
J. B.; Hajos, Z. G.; Shriver, D. A.; Scott, C. K. *J. Med. Chem.*, 1988, *31*, 1778). Cuando dicha reacción se realiza en ausencia de base, la reacción preferiblemente se realiza en un tubo hermético o en un autoclave a una presión de media a alta, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético y anhídrido acético. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Cuando dicha reacción se realiza en presencia de una base, las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, THF, benceno, tolueno y xileno. Los tiempos de reacción, en general, son de varios

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 30 90 - MADRID

125

minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina, o un alquil litio tal como *n*-butil litio, *sec*-butil litio, *terc*-butil litio, metil litio o diisopropilamida de litio.

ESQUEMA D



7 8 XXX

Los compuestos de fórmula XXX también pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 de acuerdo con el procedimiento

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

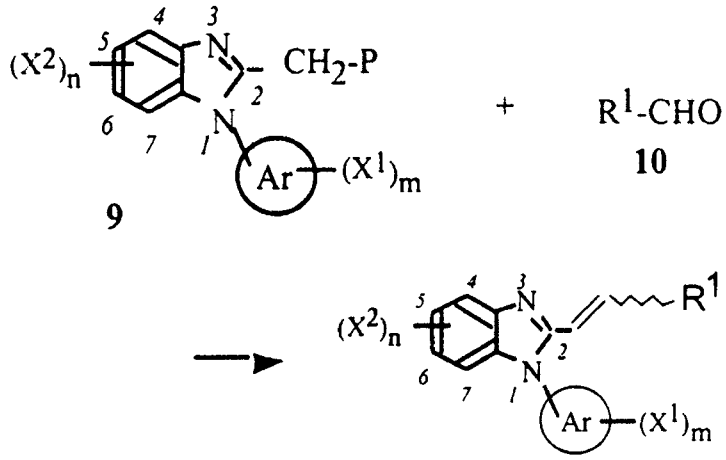
indicado en el Esquema D. En el Esquema D, el compuesto de fórmula 7 puede sintetizarse por cualquiera de los procedimientos descritos en los Esquemas A a C anteriores. El grupo L de los compuestos de fórmula 8 se selecciona entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, tal como un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o *p*-toluenosulfoniloxi, todos fácilmente adquiribles por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o en presencia de una amina como base orgánica, tal como, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina o dimetilaminopiridina. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
C... ...113
Telé... ...ADRID

ejemplo 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), dicloro bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso

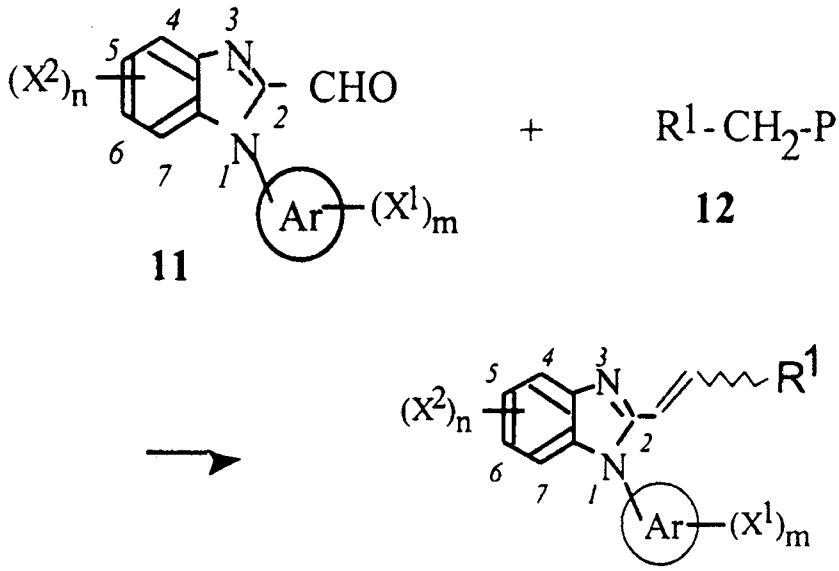
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ Cartagena, 113
Teléf. 519 79 66 - MADRID

ESQUEMA E



9 + R^1-CHO 10 → XXX

ESQUEMA F



11 + R^1-CH_2-P 12 → XXX

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante la reacción de un aldehído adecuado con un fosfonio adecuado (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem.*

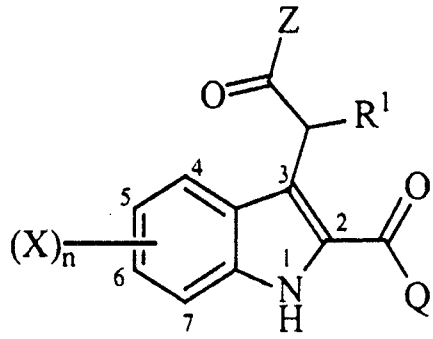
PATENTES Y MARCAS
ING
C
Teléi. 51
MADRID

Rev. 1989, *89*, 863) o una sal fosfonato de dialquilo (Seguineau,; Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 477) como se muestra en los Esquemas E y F, en los que P es un fosfonio o una sal fosfonato de dialquilo adecuado. Para referencias apropiadas véase el documento DE1939809A.

Los materiales de partida de fórmulas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos para los especialistas en la técnica. La preparación de tales materiales de partida se describe dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes que se proporcionan sólo con fines ilustrativos. Como alternativa, los materiales de partida requeridos pueden obtenerse por procedimientos análogos o por modificaciones de los mismos descritos más adelante en el presente documento.

Un compuesto de fórmula general (XL) puede prepararse por cualquier procedimiento sintético aplicable a los compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen más adelante en este documento son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de forma alguna. A menos que se indique otra cosa, Q, X, Z, R^1 y n son como se han definido anteriormente.

PATRICIA [illegible] MORENO
INGE[illegible]AN
c. [illegible] nº, 113
Teléf. 91[illegible] - MADRID

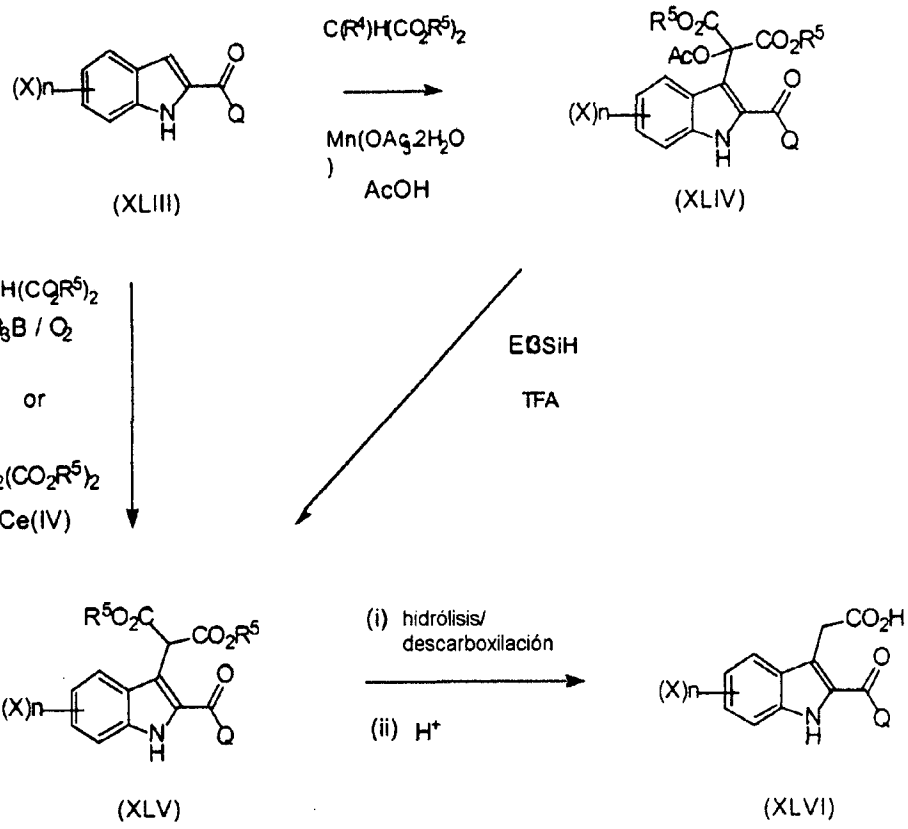


(XL)

ESQUEMA 21

En una realización, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XLVI) puede prepararse de acuerdo con las secuencias de reacción representadas en el Esquema 21. (El compuesto (XLVI) corresponde a un compuesto (XL) en el que R^1 es H y Z es OH).

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] - MADRID
Telé[illegible]



[R^4 = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 21

En resumen, un compuesto de fórmula (XLIII) se somete a malonilación homolítica oxidativa (para referencias operativas, véase J. M. Muchowski y col; Can. J. Chem., 70, 1838, 1992 y E. Baciocchi y col; J. Org. Chem., 58, 7610, 1993). En un ejemplo, un compuesto de fórmula (XLIII) se hace reaccionar con un radical malonilo adecuado generado a partir de un compuesto de fórmula $C(R^4)H(CO_2R^5)_2$, en la que R^4 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro, y R^5 es alquilo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ... AN
C. ... gena, 113
Telef. 519 ... ADRID

C_{1-6}, y un agente de manganeso (III), preferiblemente triacetato de manganeso (III). El agente de manganeso (III) normalmente se usa en cantidades estequiométricas pero, como alternativa, puede hacerse en cantidades catalíticas mediante el uso de un agente de reoxidación adecuado tal como persulfato sódico, normalmente en presencia de un co-catalizador tal como una sal de plata (I), por ejemplo, nitrato de plata. Un disolvente de reacción preferido es el ácido acético; sin embargo, puede usarse una mezcla de ácido acético-anhídrido acético u otros disolventes próticos tales como el ácido propiónico. La reacción preferiblemente se realiza en presencia de acetato sódico o acetato potásico, pero puede realizarse en un disolvente solo. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 100°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de una hora a un día, preferiblemente de 4 a 16 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. En el caso inmediato, los compuestos acetoxi de fórmula (XLIV) normalmente se obtienen como el producto principal. Los compuestos de fórmula (XLIV) pueden transformarse fácilmente en compuestos de fórmula (XLV) mediante reducción con un agente reductor adecuado, por

PATENTIA KOCH MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ Antigena, 113
Telef. 519 [illegible] - MADRID

ejemplo, un trialquilsilano, (dimetilamino)naftalenuro sódico, litio en amoniaco líquido, naftalenuro sódico, preferiblemente trietilsilano en un disolvente prótico adecuado, notablemente, ácido trifluoroacético. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un co-disolvente inerte a la reacción tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 15 a 100°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Como alternativa, un compuesto de fórmula (XLV) puede obtenerse directamente a partir de un compuesto de fórmula (XLIII), por un radical malonilo generado a partir de (i) un monohalomalonato adecuado, preferiblemente bromomalonato, mediado por oxidación aérea de un trialquilborano tal como trietilborano (véase B. Giese; en Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon bonds. Pergamon Press, Oxford, págs. 86-89, 1986, y P.G. Allies y P. B. Brindley; J. Chem. Soc. (B), 1126, 1960) o (ii) un éster malónico en presencia de una sal de cerio (IV) tal como nitrato de cerio (IV) y amonio (por ejemplo, véase E. Baciocchi y col; Tetrahedron Lett, 2763,

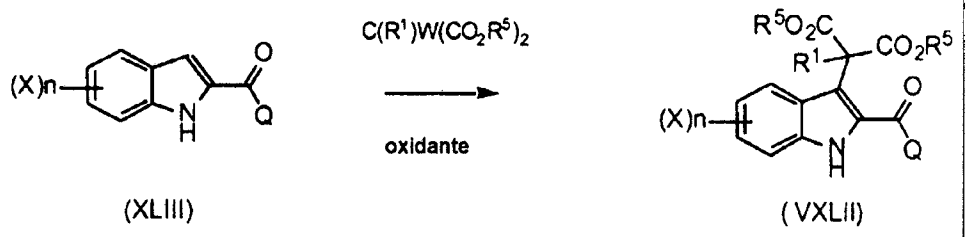
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]AN
[illegible] 113
Teléf. [illegible] - MADRID

1986). Un compuesto de fórmula (XLV) puede transformarse fácilmente en un compuesto de fórmula (XLVI) sometiéndolo a condiciones de saponificación/descarboxilación convencionales.

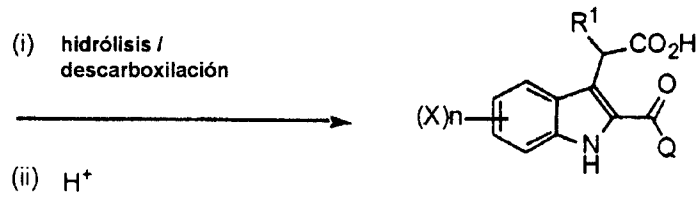
ESQUEMA 22

Como alternativa, como se representa en el Esquema 22, un compuesto de fórmula (XLVIII) (un compuesto (XL) en el que Z es OH) en la que R^1 es alquilo C_{1-4}, puede prepararse de una forma análoga a un compuesto de fórmula (XLVI), empleando condiciones de reacción apropiadas como se ha descrito anteriormente en este documento ilustrativamente, a partir de un monoalquilmalonato adecuado en el que R^1 es alquilo C_{1-4}, W es hidrógeno o un halógeno, preferiblemente bromo, y R^5 es alquilo C_{1-6}, y a partir de un compuesto de fórmula (XLIII).

PATRICIA KOCH MORENO
ADRID



(XLIII) (VXLII)



(XLVIII)

[R^1 no es hidrógeno] [W = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 22

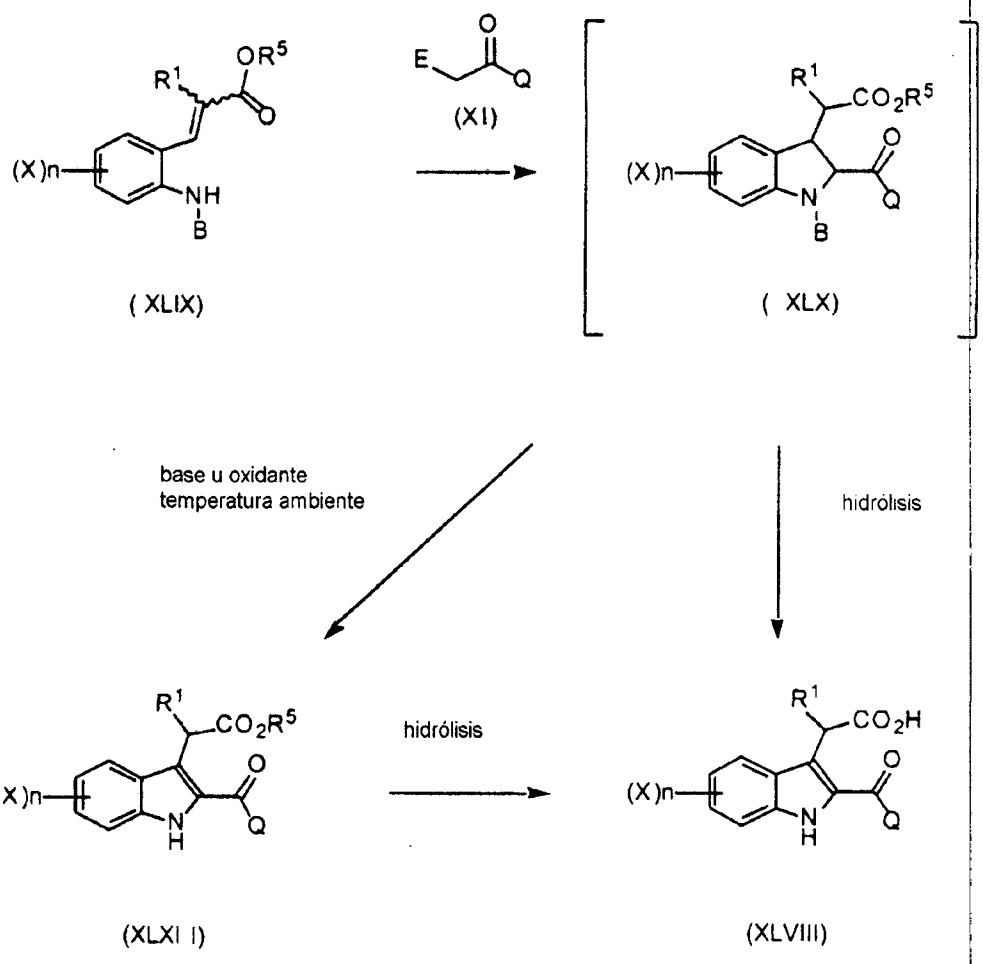
En el esquema 22, por ejemplo, el oxidante es un agente de manganeso (III) tal como triacetato de manganeso (III), o un agente de Cerio (IV) tal como nitrato de Cerio (IV) y amonio y sulfato de Cerio (IV).

ESQUEMA 23

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII) se puede obtener fácilmente a partir del éster del ácido 2-aminocinámico (XLIX) apropiado en el que B es un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo,

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ [illegible] MADRID
Telé[illegible]

metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo (preferiblemente fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo).



[R^5 = alquilo C_{1-6}] [B = un grupo protector adecuado] [E = halógeno]

ESQUEMA 23

En el Esquema 23, el éster del ácido 2-aminocinámico

PATRICIA HOH MORENO
INGLES Y L MAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 55 95 - MADRID

(XLIX) requerido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XLXI) en la que Q es como se ha definido anteriormente y E es halógeno, preferiblemente yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonato, fluoruro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, fluoruro potásico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, 200°C), normalmente en el intervalo de 0°C a 100°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de 2 minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Cuando la reacción se realiza, por ejemplo, a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), puede aislarse la indolina intermedia (XLX). La reacción a temperaturas superiores (por ejemplo, de 40°C a 100°C) puede ocasionar la formación del indol (XLXII). Normalmente, la

PATRICIA MORENO
MADRID

indolina intermedia (XLX) no se aísla, pero (i) se hidroliza con la formación concomitante del anillo de indol directamente en un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica, o (ii) se transforma en un compuesto de fórmula (XLXII) mediante el uso de una base adecuada, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO), piridina, pirrolidina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, dietilisopropilamina, base de Hunig, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico o similares, o un oxidante adecuado tal como nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN), óxido de manganeso (IV), triacetato de manganeso (III), acetato de cobre (II)/aire, cloranil, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), N-óxido de N-metilmorfolina o similares (por ejemplo, véase H. Dumoulin y col; J. Heterocycl. Chem, 32, 1703, 1995; H. Rapoport y col., Tetrahedron Lett., 5053, 1991; P. Martin y col., Helv. Chim. Acta, 77, 111, 1994; Y. Kikugawa y col., J. Chem. Soc. Perkins Trans 1, 7, 1401, 1984; A. Goti y col; Tetrahedron Lett., 6567, 1996; L. S. Liebeskind y col., J. Org. Chem., 61, 2594, 1996). Los disolventes inertes a la

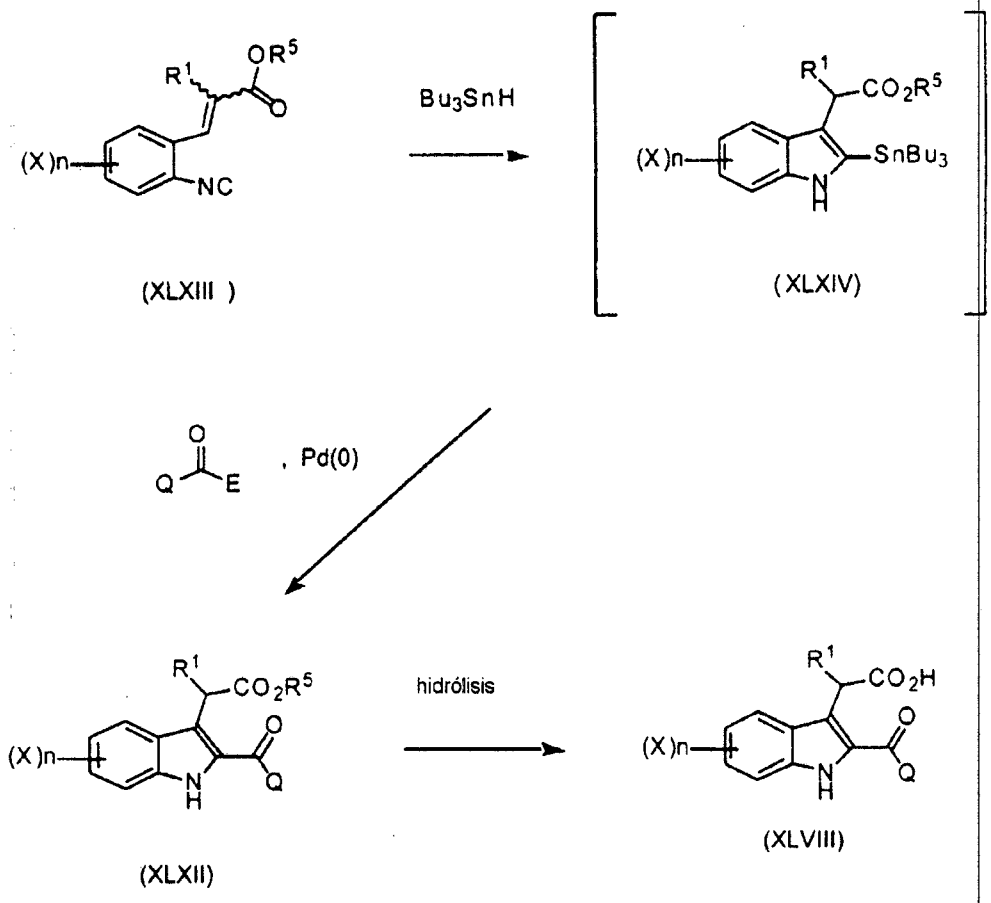
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS
C
Teléf. 5
MADRID

reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, normalmente en el intervalo de 15 a 60°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Un compuesto de fórmula (XLXII) puede hidrolizarse fácilmente produciendo un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones convencionales.

ESQUEMA 24

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII), en la que Q, X, R^1 y n son como se han definido anteriormente, puede prepararse como se ilustra en el Esquema 24.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 ... ADRID



(XLXIII) (XLXIV) (XLXII) (XLVIII)

[R^5 = alquilo C_{1-6}] [E = halo]

ESQUEMA 24

Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XLXIII), en la que R^1, R^5, X y n son como se han definido anteriormente, con un hidruro de trialquilestaño, por ejemplo, hidruro de tributilestaño, normalmente en presencia de un iniciador de radicales tal como 2,2'-azabisisobutironitrilo (AIBN), produce el 2-estannilindol intermedio (XIV) mediante una ciclación intramolecular de

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tel

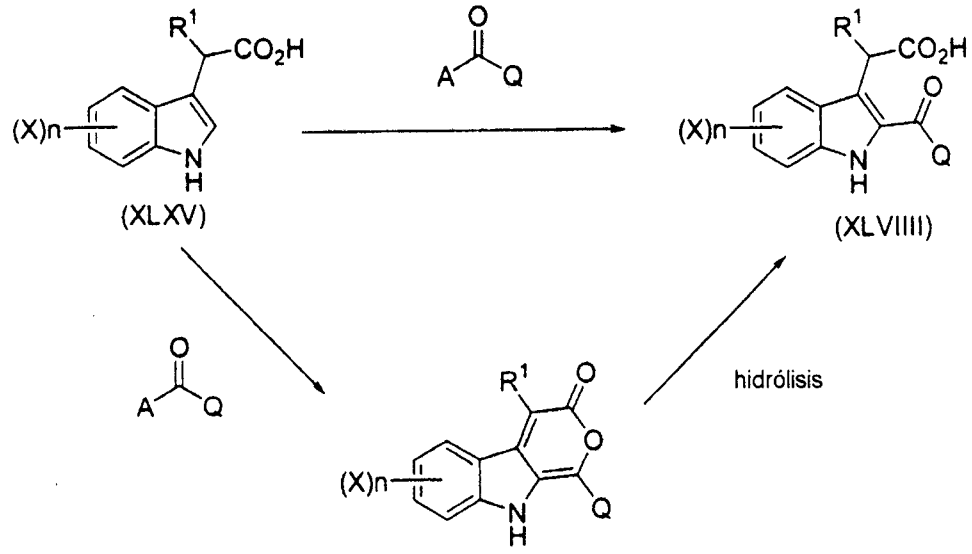
radicales como se describe en J. Am. Chem. Soc., 116, 3127, (1994); T. Fukuyama y col. El intermedio (XLXIV) generado *in situ* posteriormente se trata con un haluro de acilo en el que Q y E son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, de acuerdo con el procedimiento de Stille (por ejemplo, véase J. K. Stille y col; J. Am. Chem. Soc., 109, 813, 5478 (1987) y J. Am. Chem. Soc., 106, 4833 (1984)) para producir el indol (XLXII), que puede hidrolizarse a un compuesto de fórmula (XLVIII) por procedimientos convencionales.

Son ejemplos del catalizador de paladio tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II).

ESQUEMA 25

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII) en la que Q, X, R^1 y n son como se han definido anteriormente, puede prepararse como se ilustra en el Esquema 25.

PATRICIA KOCH MORENO



ESQUEMA 25

Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto (XLXV), en el que R^1, X y n son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula Q-C(O)-A, produce un compuesto de fórmula (XLVIII) o un compuesto de fórmula (XLXVI) (por ejemplo, véase U. Pindur y col., Liebigs Ann. Chem., 601 (1991) y C.J. Moody y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3249 (1988)), que puede hidrolizarse a un compuesto de fórmula (XLVIII) mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, véase E.B. Fray y col., Tetrahedron, 49, 439 (1993) y U. Pindur y col., J. Heterocyclic. Chem., 29, 145 (1992)). En un compuesto de fórmula A-C(O)-Q, A se define de tal forma que el compuesto A-C(O)-Q sea, por ejemplo, un haluro de acilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, un anhídrido carboxílico y sulfónico mixto o similares. La

PATRICIA KOCH MORENO

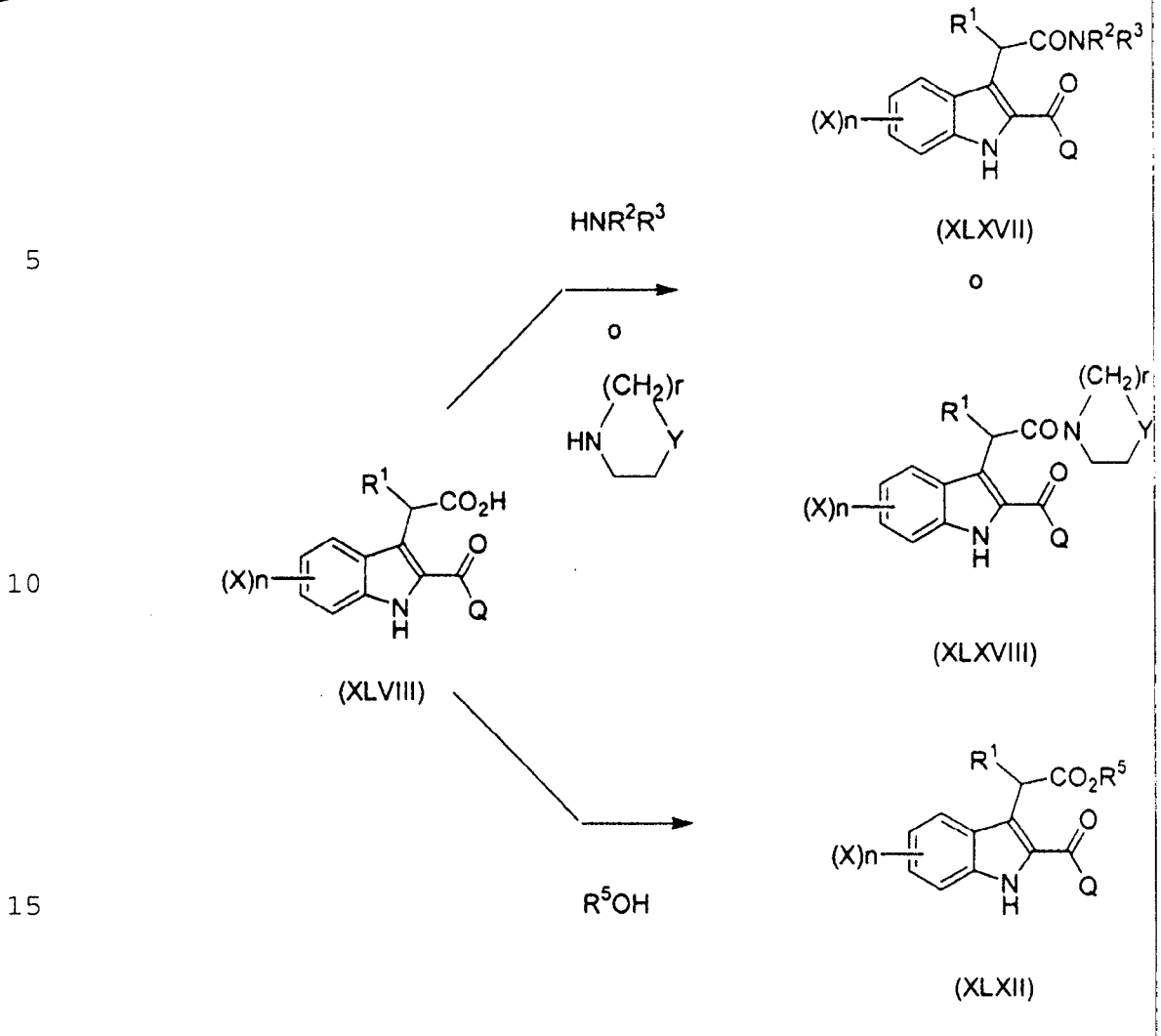
reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de catalizador, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como trifluoruro de boro-éter dietílico, cloruro de estaño (IV), cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de cinc, yodo, hierro o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, éter dietílico, diclorometano, 1,2-dicloroetano, disulfuro de carbono, nitrobenceno o nitrometano. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -78 a 210°C, normalmente en el intervalo de -10°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores.

El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

ESQUEMA 26:

Los compuestos de ácido acético de fórmulas (XLVI) y (XLVIII), como se han descrito en los esquemas mencionados anteriormente, pueden transformarse fácilmente en la correspondiente amida, compuestos de fórmulas (XLXVII) y (XLXVIII), o éster, compuesto de fórmula (XII), por cualquier procedimiento convencional conocido por los especialistas en la técnica.

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tele
ADRID



[R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 26

Como se representa en el Esquema 26, los compuestos de fórmulas (XLXVII) y (XLXVIII) pueden prepararse fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos de ácido acético requeridos de fórmulas (XLVI) y (XLVIII) con una amina apropiada en la que R^2, R^3, Y y R son como se han descrito anteriormente en este documento, en presencia de un reactivo

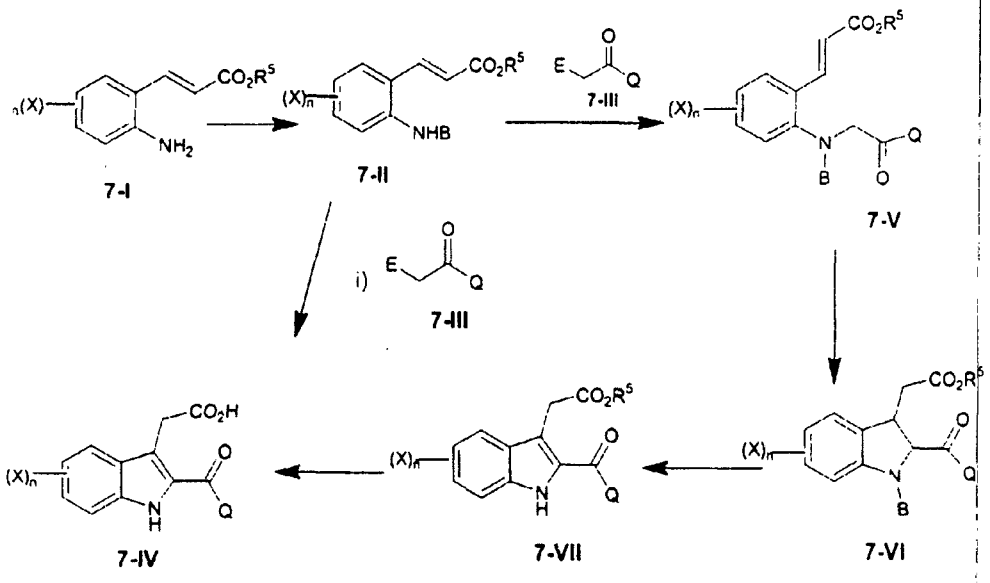
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

de acoplamiento adecuado tal como, pero sin limitación, 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, dietilfosforocianidato (DEPC) o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano (THF) o piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40 a 150°C, normalmente en el intervalo de 15°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Los compuestos de fórmulas (XLXV) y (XLVIII) también pueden transformarse fácilmente en el correspondiente éster por procedimientos convencionales.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ... MAN
c ... 113
Telél. 5... 90 - ...ADRID

146

ESQUEMA 27



(en el que B es un grupo protector adecuado, R^5 es alquilo C_{1-6}, E es halo, y Q, X y n son como se han definido anteriormente).

En el Esquema 7, el material de partida de fórmula 7-I puede prepararse de acuerdo con procedimientos familiares para los especialistas habituales en la técnica, incluyendo uno o más procedimientos sintéticos descritos en R.W. Carling, P. D. Leeson, K. Moore, J. D. Smith, C.R. Moyes, J. Med. Chem., 1993, páginas 3397-3408.

El compuesto de fórmula 7-II se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-I mediante tratamiento con una base y un electrófilo en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

(C_1-C_4), preferiblemente piridina. Los electrófilos adecuados incluyen cloruro o anhídrido de metanosulfonilo o cloruro de fenilsulfonilo, incluyendo el radical fenilo de dicho fenilsulfonilo opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halo, nitro y alquilo (C_1-C_4). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, metil t-butil éter, éter diisopropílico o tolueno, preferiblemente diclorometano. La temperatura de la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, siendo preferiblemente aproximadamente la temperatura ambiente (20-25°C), y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de 18 horas.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-II mediante tratamiento con una primera base y un agente alquilante de fórmula 7-III, en presencia de un disolvente, seguido de la reacción con una segunda base y de la reacción con un ácido. Las primeras bases adecuadas incluyen carbonato potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una

PATRICIA X[illegible]CH MORENO
ING[illegible]S Y [illegible]MAN
c [illegible]ntiag na, 113
Teléf. 519[illegible] - [illegible]ADRID

temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 5 horas, típicamente de 15 minutos. Las segundas bases adecuadas incluyen una solución acuosa de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, t-pentóxido sódico (seguido de agua), metóxido sódico (seguido de agua) o t-butóxido potásico (seguido de agua), preferiblemente hidróxido sódico. La reacción con la segunda base se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente de 100°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 24 horas, típicamente de 8 horas. Los ácidos adecuados incluyen el ácido clorhídrico acuoso, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico o el cloruro amónico, preferiblemente el ácido clorhídrico. La reacción con el ácido se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas, típicamente de aproximadamente 1 hora.

Como alternativa, la conversión del compuesto de fórmula 7-II en un compuesto de fórmula 7-IV puede realizarse por etapas. El compuesto de fórmula 7-V puede prepararse a partir

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. Cartagena, 11
Teléf. 519 39 90 - MADRID

de un compuesto de fórmula 7-II mediante tratamiento con una base y un agente alquilante de fórmula 7-III en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, siendo preferiblemente la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 40 minutos, típicamente de 30 minutos.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-V mediante reacción con una base en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, siendo preferiblemente la temperatura

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L... AN
c... g no. 11
Telé... 81... ADRID

ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 6 horas, preferiblemente de 4 horas.

El compuesto de fórmula 7-VII se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VI mediante reacción con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, t-pentóxido sódico, metóxido sódico o t-butóxido potásico, preferiblemente metóxido de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o t-butóxido potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a 100°C, siendo preferiblemente la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente de 1 hora.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VII mediante tratamiento con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, t-pentóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico o t-butóxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico. Los disolventes adecuados incluyen una mezcla acuosa de metanol,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
C [illegible]
Telél. 5[illegible]ADRID

etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, preferiblemente metanol, que contiene agua. La temperatura de la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 10°C a 100°C, siendo preferiblemente la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 12 a 48 horas, preferiblemente de 24 horas, para proporcionar la sal carboxilato del compuesto de fórmula 7-IV que después puede tratarse con un ácido para proporcionar el compuesto de fórmula 7-IV.

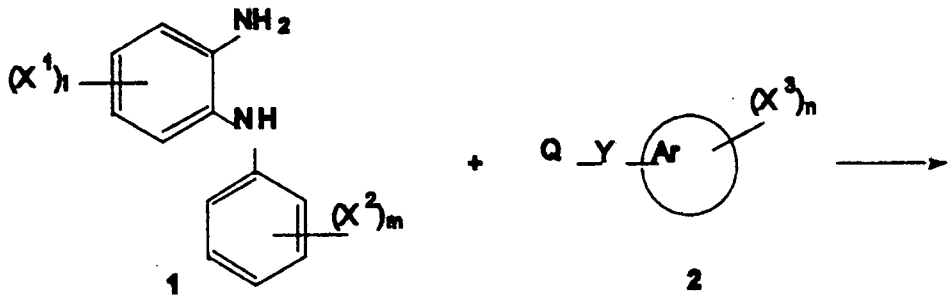
El compuesto de fórmula 7-VI tiene átomos asimétricos y, por lo tanto, existe en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas, por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. El uso de todos tales isómeros, incluyendo mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros puros, se consideran parte de la presente invención.

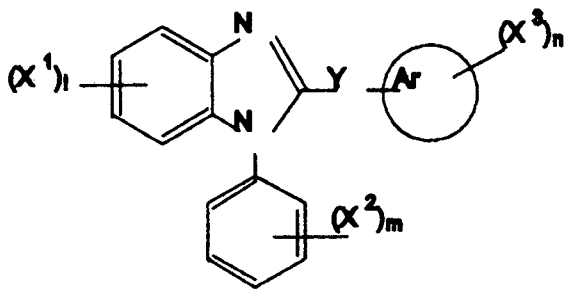
Un compuesto de fórmula (L) puede prepararse mediante cualquier procedimiento de síntesis aplicable a los compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen en los Esquemas 28-34 son ilustrativos de la invención y, a menos que se indique otra

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
...ADRID
Tel...

cosa, Ar, X^1, X^2, X^3 e Y son como se han definido anteriormente. Para la síntesis de los compuestos de estructura relacionada con los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" en Heterocyclic Compounds, Vol 40, Preson, P. N. Ed., John Willey y Sons, NY, 1981.

ESQUEMA 28





(L)

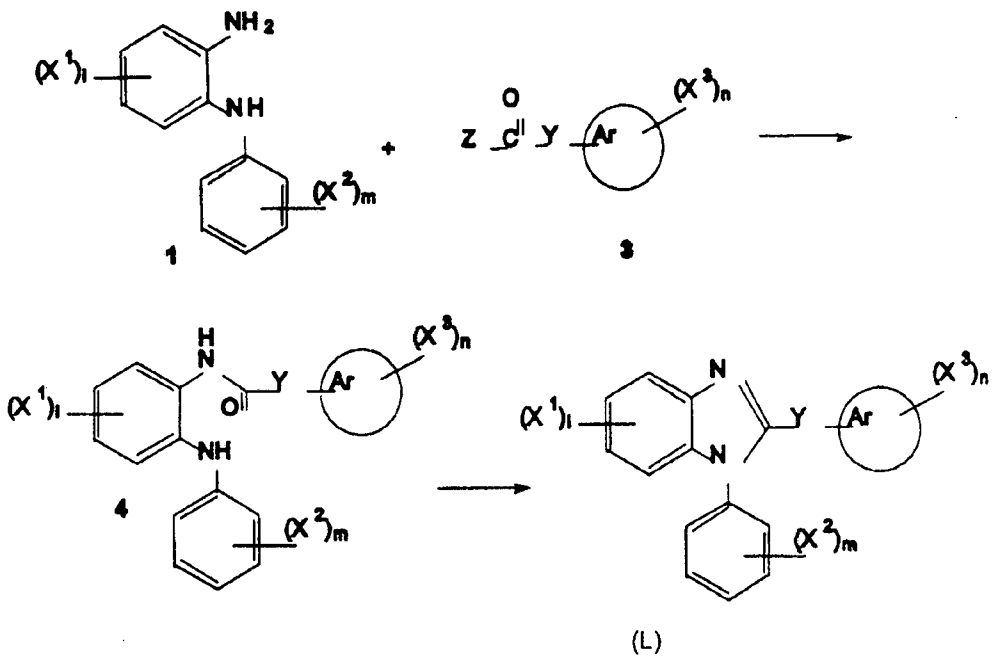
Por ejemplo, el compuesto de fórmula (L) puede prepararse de acuerdo con la reacción indicada en el Esquema I. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que Q es un resto de ácido carboxílico, éster de ácido

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c/ ... 113
Telef. ... ADRID

carboxílico, carboxamida, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ortoéster, iminoéter, carbaldehído o similares. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno y diclorometano. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un promotor, tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter de ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de cinc (II) o similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción puede realizarse en presencia de un oxidante, tal como acetato cúprico, cloranilo o similares. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, normalmente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción pueden variar, en general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un tubo hermético o en un autoclave a una presión de media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2) para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Teléf
RID

ESQUEMA 29



Como alternativa, los compuestos de fórmula (L) pueden prepararse por un procedimiento de dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1 a través de los compuestos de (N-acilamino)fenilamina de fórmula 4, como se muestra en el Esquema 29. En la primera etapa, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3, en la que Z se selecciona entre halo, -OH, -OR (R es alquilo C_{1-4}), $-NH_2$ y $-OC(O)Y-Ar-(X_3)_n$, mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, para formar amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es ácido carboxílico (es decir, Z es OH), la reacción se realiza preferiblemente en

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... Y ALEMAN
c ... 113
Tel... ADRID

presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico del ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina.

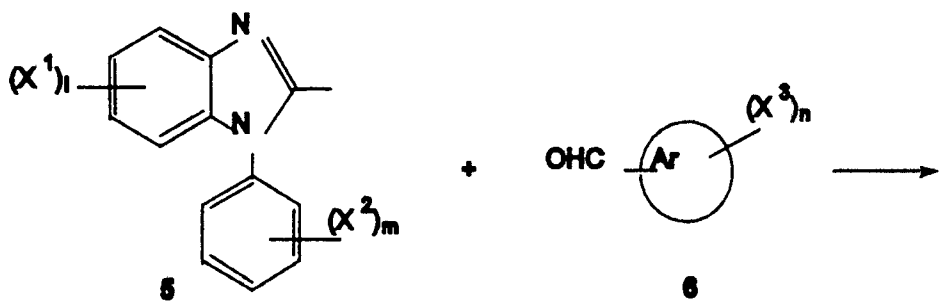
En la siguiente etapa, los compuestos de fórmula (L) se proporcionan mediante ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter de ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, ácido p-toluenosulfónico o similares. Como alternativa, la reacción de ciclación puede realizarse en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 250°C, normalmente en el intervalo de

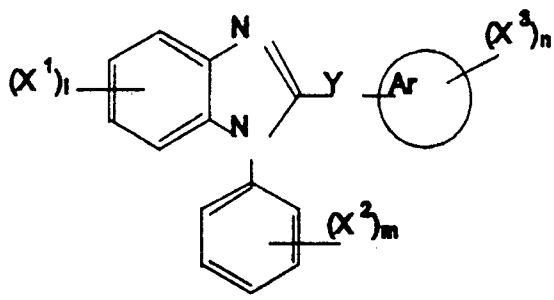
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

156 156

20°C a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción puede variar, en general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

ESQUEMA 30





(L)

En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que Y es C(H)=C(H) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 30. Así pues, los compuestos de 2-metilbenzoimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o en ausencia de una base. Cuando dicha reacción se realiza en ausencia de una base, la reacción se realiza preferiblemente en un tubo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 99 96 - MADRID

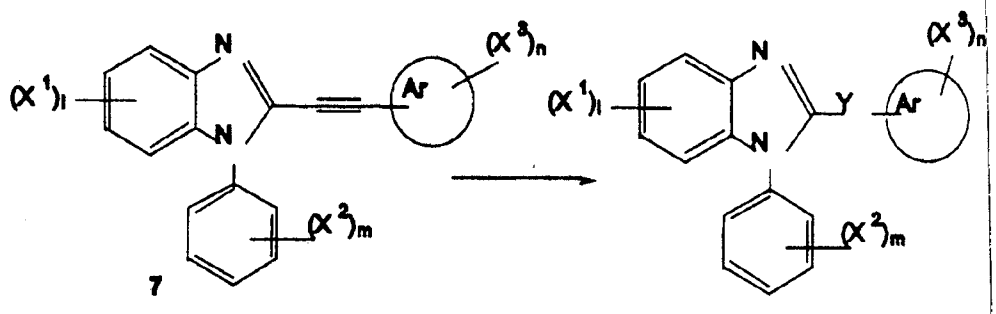
sellado o un autoclave a presión de media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2), preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético, anhídrido acético y similares. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción puede variar, en general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Cuando dicha reacción se realiza en presencia de una base, las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a 20°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen THF, benceno, tolueno y xilenos. El tiempo de reacción puede variar, en general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Las bases preferidas incluyen, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino

PATRICIA KOCH MORENO
ING... AN
c...
Telé... A.DRID

158-159

o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina; y un alquil litio tal como n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, metil litio o diisopropilamida de litio.

ESQUEMA 31



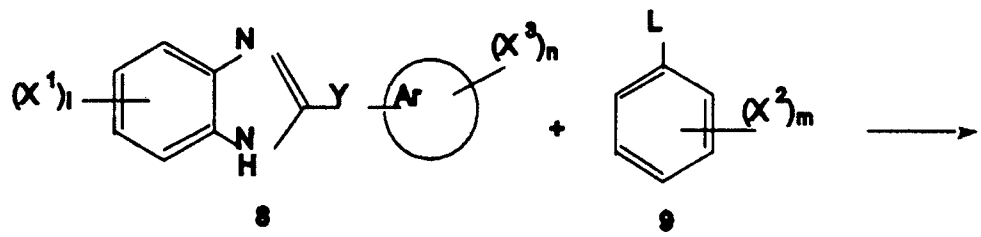
(L)

En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que Y es C(H)=C(H) pueden prepararse mediante hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula (L) en la que Y es C-≡-C, como se representa en el Esquema 31. Los catalizadores preferidos incluyen, por ejemplo, catalizadores basados en níquel tales como níquel P-2 y bromuro de níquel (Choi, J; Yoon, N. M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1057) y catalizadores basados en paladio tales como catalizador de Lindlar y Pd/W. Los disolventes inertes a la reacción

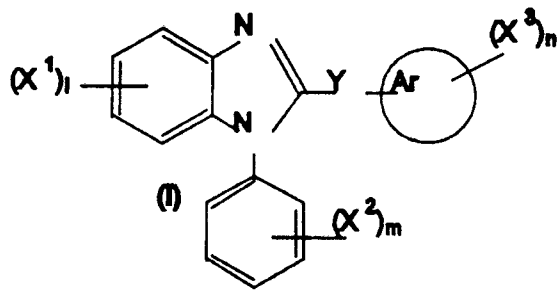
PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tele
RID

preferidos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y éter diisopropílico. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 200°C, normalmente en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 100 minutos a 5 días.

ESQUEMA 32



8 9



(I)

(L)

Los compuestos de fórmula (L) también pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula 8 con un

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Telé

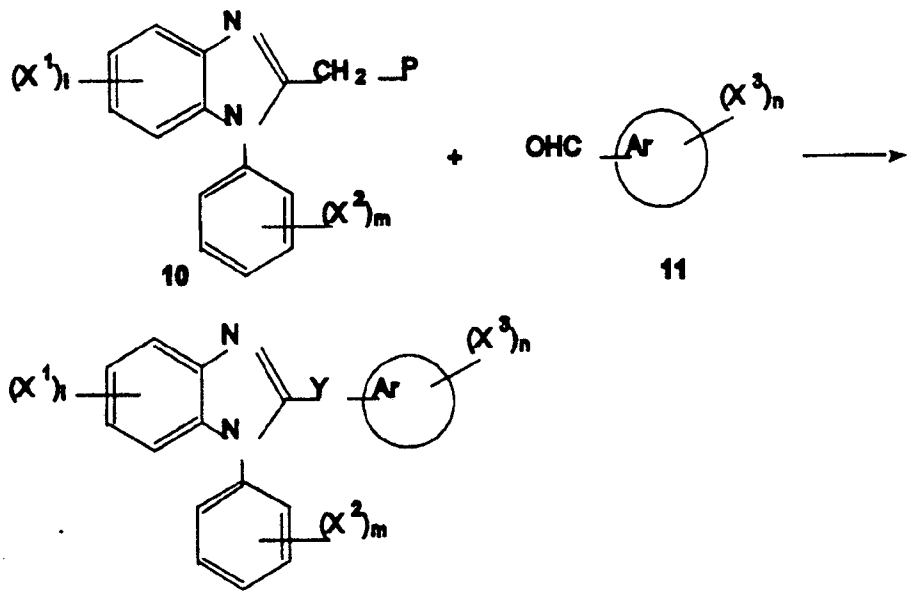
compuesto de fórmula 9 de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 32. En el esquema 32, el compuesto de fórmula 8 puede sintetizarse por cualquiera de los procedimientos descritos en los Esquemas 28 a 31 mostrados anteriormente en este documento. El grupo L de los compuestos de fórmula 9 se selecciona entre grupos desplazables adecuados, por ejemplo, halo tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, y sulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, todos fácilmente accesibles por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o en presencia de una amina como base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina o dimetilaminopiridina. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 200°C, normalmente en el intervalo de 20°C a la temperatura

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
C [illegible]
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), cloruro cuproso, óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso.

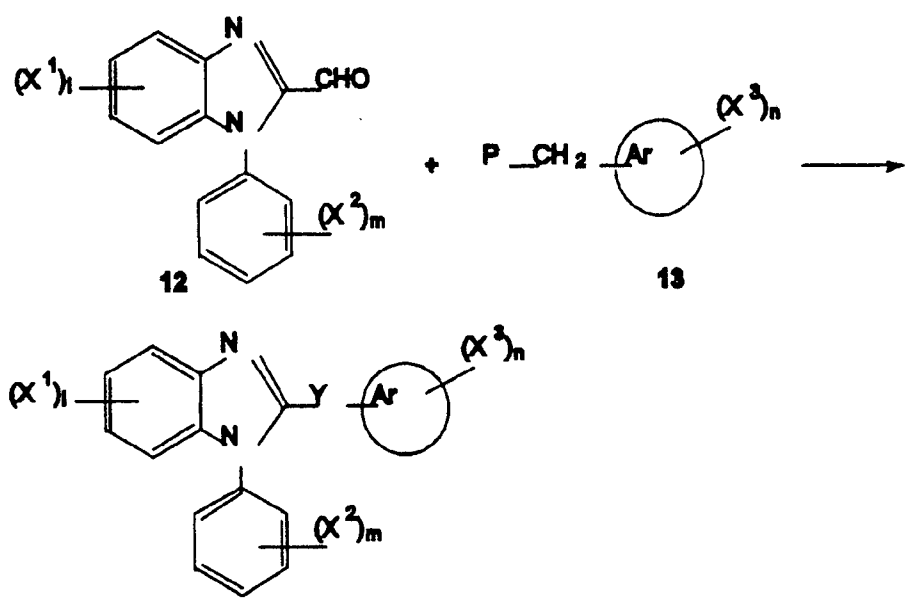
PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO AGRONOMO
C/ [illegible] 88, 113
Teléf. [illegible] MADRID

ESQUEMA 33I



(L)

ESQUEMA VII



(L)

Como alternativa, los compuestos de fórmula (L) en la

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Telé
RID

que Y es C(H)=C(H) pueden prepararse mediante la reacción de un aldehído adecuado con un fosfonio adecuado (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863) o una sal de dialquil fosfonato (Seguineau; Villieras, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 477) como se muestra en los Esquemas 33 y 34, en los que P es una sal de fosfonio o dialquil fosfonato adecuada. Para referencias apropiadas, véase DE1939809A.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere al retraso o a la inversión del progreso, o al alivio o prevención del trastorno o afección al que se aplica el término "tratamiento", o de uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al hecho de tratar un trastorno o afección, según se ha definido anteriormente el término "tratar".

Esta invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la migraña en los que el agonista del receptor $5HT_1$ se administra conjuntamente con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), como parte de la misma composición farmacéutica, así como a procedimientos en los que estos dos agentes activos se administran por separado, como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los efectos beneficiosos de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis de los agentes

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible]RID
Tele[illegible]

activos dependerán del agonista de $5HT_1$ y del inhibidor de COX-2 que se esté usando, del tipo de formulaciones farmacéuticas que se estén usando, de las características del sujeto que se esté tratando y de la gravedad de la migraña. Generalmente, para realizar los procedimientos de esta invención, el agonista del receptor $5HT_1$ se administrará por vía oral a un ser humano adulto medio de 70 kg en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, en una sola dosis o en dosis divididas, y el inhibidor de COX-2 se administrará en una sola dosis o en dosis divididas. Los inhibidores de COX-2 generalmente se administrarán en cantidades que varían de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg por día, dependiendo del inhibidor de COX-2, de la gravedad del dolor de cabeza y de la ruta de administración. Los inhibidores de COX-2 pueden administrarse por vía oral, intranasal, intravenosa, en forma de un supositorio rectal o usando una formulación "ultrarrápida" (es decir, dejando que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.)

Las siguientes tablas ilustran los intervalos de dosificación de ciertos agonistas de $5HT_1$ específicos cuando se usan en combinación con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. Cartagena, 11
Teléf. 519 [illegible] MADRID

TABLA 1

AGONISTA DE $5HT_1$	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA POR VÍA INTRANASAL (mg)
Eletriptán	20 a 80	-
Rizatriptán	5 a 10	-
Zolmitriptán	1 a 5	-
Sumatriptán	25 a 100	5 a 20
Naratriptán	1 a 5	-
Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
Ergotamina	0,5 a 2	-

TABLA 2

Inhibidores COX-2	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg) P.O.
VIOXX™	10 A 100

Los agonistas del receptor $HT5_1$ con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se emplean en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse solos (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

aceptables. Pueden formularse de una forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos pueden administrarse por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral (dos ingredientes activos administrados conjuntamente o por separado), las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes, por ejempo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil hipromelosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] MADRID

farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, hipromelosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición (dos ingredientes activos administrados conjuntamente o por separado) puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de una forma convencional.

Los agonistas de $5HT_1$ de la invención y sus sales, junto con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), pueden formularse para la administración parenteral (dos ingredientes activos administrados conjuntamente o por separado) mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, a los que se ha añadido un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Como alternativa, el ingrediente activo (dos agentes

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible] 113
Teléf[illegible] - MADRID

168

activos administrados conjuntamente o por separado) puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los agonistas de $5HT_1$ de esta invención y sus sales, junto con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), también pueden formularse (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con una bomba, que se aprieta o bombea por el paciente, o en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID
Telef.

contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) para el tratamiento de la migraña en el ser humano adulto, preferiblemente se fabrican de forma que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg de los compuestos activos de la invención. La dosis diaria global con un aerosol generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 μg a 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, suministrando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La actividad agonista del receptor 5-HT_1 de un compuesto o sal puede medirse en ensayos de unión al receptor <u>in vitro</u> como los descritos para el receptor 5-HT_{1A}, usando corteza cerebral de rata como fuente de receptor y [^{3}H]8-OH-DPAT como radioligando (D. Hoyer y col, <u>Europ. J. Pharmacol.</u>, 1985; 118: 13), y como los descritos para el receptor 5-HT_{1D}, usando tejido caudado bovino como fuente de receptor y [^{3}H]5-HT como radioligando (R.E. Heuring y S. J. Peroutka, <u>J. Neuroscience</u>, 1987; 7: 894).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C
Telé
RID

La actividad <u>in vitro</u> de un compuesto en el sitio de unión de 5-HT_{1D} puede determinarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido caudado bovino y se suspende en 20 volúmenes de un tampón que contiene TRIS·clorhidrato (clorhidrato de tris[hidroximetil]-aminometano) 50 mM a un pH de 7,7. El homogeneizado después se centrifuga a 45.000 G durante 10 minutos. Después se desecha el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de tampón TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7. Esta suspensión después se preincuba durante 15 minutos a 37°C, después de lo cual la suspensión se centrifuga de nuevo a 45.000 G durante 10 minutos y se desecha el sobrenadante. El sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se resuspende en 150 ml de un tampón de TRIS·clorhidrato 15 mM que contiene un 0,01 por ciento de ácido ascórbico con un pH final de 7,7 y que también contiene pargilina 10 mM y cloruro cálcico 4 mM ($CaCl_2$). La suspensión se mantiene en hielo al menos 30 minutos antes del uso.

Después se incuba el inhibidor, control o vehículo de acuerdo con el siguiente procedimiento. A 50 ml de una solución del 20 por ciento de sulfóxido de dimetilo (DMSO)/80 por ciento de agua destilada se añaden 200 ml de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM) en un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM que contiene un 0,01 por ciento de

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... Y ...AN
...RID
Tel...

ácido ascórbico a pH 7,7 y que también contiene pargilina 10 mM y cloruro cálcico 4 mM, más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. A esta mezcla se añaden 750 ml de tejido caudado bovino y la suspensión resultante se agita vorticialmente para asegurar una suspensión homogénea. La suspensión después se incuba en un baño de agua en agitación durante 30 minutos a 25°C. Después de completar la incubación, la suspensión se filtra usando filtros de fibra de vidrio (por ejemplo, filtros Whatman GF/B). El sedimento después se lava tres veces con 4 ml de un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7. El sedimento después se pone en un vial de escintilación con 5 ml de líquido de escintilación (aquasol 2) y se deja en reposo durante una noche. Puede calcularse el porcentaje de inhibición para cada dosis del compuesto. Después, puede calcularse un valor de CI_{50} a partir de los valores de inhibición en porcentaje.

La capacidad de un compuesto o sal de unirse a receptores 5-HT_{1A} puede determinarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido de corteza cerebral de rata y se divide en muestras de lotes de 1 gramo que se diluyen con 10 volúmenes de solución de sacarosa 0,32 M. La suspensión después se centrifuga a 900 G durante 10 minutos y el sobranadante se separa y se recentrifuga a 70.000 G durante 15 minutos. El sobrenadante se desecha y el

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... Y ...MAN
c ... ...ORID
Telef. 51...

sedimento se resuspende en 10 volúmenes de TRIS·clorhidrato 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja en incubación durante 15 minutos a 37°C. Después de completar la preincubación, la suspensión se centrifuga a 70.000 G durante 15 minutos y se desecha el sobrenadante. El sedimento de tejido resultante se resuspende en un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM y un 0,01 por ciento de ácido ascórbico. El tejido se almacena a -70°C hasta que esté listo para realizar un experimento. El tejido puede descongelarse inmediatamente antes del uso, diluirse con pargilina 10 mM y mantenerse en hielo.

El tejido después se incuba de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se preparan cincuenta microlitros de control, inhibidor o vehículo (concentración final de DMSO del 1 por ciento) a diversas dosis. A esta solución se añaden 200 ml de DPAT tritiado a una concentración de 1,5 nM en un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM, 0,01 por ciento de ácido ascórbico y pargilina. A esta solución después se añaden 750 ml de tejido y la suspensión resultante se somete a una agitación vorticial para asegurar la homogeneidad. La suspensión después se incuba en un baño de agua en agitación durante 30 minutos a 37°C. La solución después se filtra y se lava dos veces con 4 ml de TRIS·clorhidrato 10 mM a pH 7,5 que contiene cloruro sódico 154 mM. Se calcula el porcentaje de inhibición para

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c ... 113
Teléf. 519 ... - MADRID

cada dosis de compuesto, control o vehículo. Los valores de CI_{50} se calculan a partir de los valores de porcentaje de inhibición.

Las actividades agonistas y antagonistas de los compuestos en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} pueden determinarse usando una sola concentración saturante de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se decapitan cobayas Hartley macho y se separan los receptores 5-HT_{1A} del hipocampo por disección, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se obtienen mediante corte a 350 mM en una máquina cortadora de tejidos McIlwain y separando la substancia nigra de los cortes apropiados por disección. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) usando un homogeneizador de vidrio-Teflon® portátil, y se centrifugan a 35.000 x g durante 10 minutos a 4°C. Los sedimentos se resuspenden en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) a una concentración final de proteína de 20 mg (hipocampo) o de 5 mg (substancia nigra) de proteína por tubo. Se añaden los siguientes agentes de forma que la mezcla de reacción de cada tubo contenga $MgCl_2$ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, AMPc 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, 0,31 mg/ml de creatina fosfoquinasa, GTP 100 mM y 0,5-1 microcuries de [^{32}P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-0003 - New England Nuclear). La incubación se inicia mediante la adición de tejido a tubos de microcentrífuga siliconizados (por

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] MADRID

174

duplicado) a 30°C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o tampón (a una concentración final de 10X), 10 ml de agonista 32 nM o tampón (a una concentración final de 10X), 20 ml de forskolina (concentración final 3 mM) y 40 ml de la mezcla de reacción anterior. La incubación se termina mediante la adición de 100 ml de SDS al 2%, AMPc 1,3 mM y solución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm de [^{3}H]-AMPc (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para controlar la recuperación del AMPc de las columnas. La separación de [^{32}P]-ATP y [^{32}P]-AMPc se consigue usando el procedimiento de Salomon y col., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. La radiactividad se cuantifica mediante recuento de escintilación líquida. La inhibición máxima se define por (R)-8-OH-DPAT 10 mM para los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT 320 nM para los receptores 5-HT_{1D}. Después se calculan los porcentajes de inhibición por los compuestos de ensayo en relación con el efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT para los receptores 5-HT_{1A} o de 5-HT para los receptores 5-HT_{1D}. La inversión de la inhibición inducida por agonistas de la actividad adenilato ciclasa estimulada por forskolina se calcula en relación al efecto del agonista 32 nM.

Los compuestos pueden ensayarse con respecto a su actividad antagonista in vivo de la hipotermia inducida por agonistas de 5-HT_{1D} en cobayas, de acuerdo con el siguiente

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible], 113
Teléf. 519 09 90 - MADRID

procedimiento.

En el experimento, sirven como sujetos cobayas Hartley macho de Charles River, que pesan 250-275 gramos tras la llegada y 300-600 gramos en el momento del ensayo. Los cobayas se encierran en condiciones convencionales de laboratorio, con un programa de iluminación de 7 a.m. a 7 p.m., durante al menos siete días antes de la experimentación. Se proporciona alimento y agua ad libitum hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de soluciones en un volumen de 1 ml/kg. El vehículo usado varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo típicamente se administran sesenta minutos por vía oral (p.o.) o 0 minutos por vía subcutánea (s.c.) antes que un agonista de 5-HT_{1D} tal como la [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, que puede prepararse como se describe en la publicación PCT WO93/111 06, publicada el 10 de Junio de 1993, que se administra a una dosis de 5,6 mg/kg, s.c.. Antes de tomar la primera lectura de temperatura, cada cobaya se pone en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene virutas de madera y un suelo de rejilla metálica y se deja aclimatar al medio durante 30 minutos. Posteriormente, los animales se devuelven a la misma caja de zapatos después de cada lectura de temperatura. Antes de cada

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
Telé: 91 [illegible] MADRID

medida de la temperatura, cada animal se sujeta firmemente con una mano durante un período de 30 segundos. Para medir la temperatura se usa un termómetro digital con una pequeña sonda para animales. La sonda está hecha de nilón semiflexible con una punta epoxídica. La sonda de temperatura se inserta en el recto a una profundidad de 6 cm y se mantiene durante 30 segundos o hasta que se obtiene un registro estable. Después se registran las temperaturas.

En experimentos de evaluación p.o., se realiza una lectura de la temperatura inicial "antes del fármaco" a -90 minutos, el compuesto de ensayo se administra a -60 minutos y se toma una lectura adicional a -30 minutos. Después se administra el agonista de 5-HT_{1D} a 0 minutos y se toman las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos después.

En experimentos de evaluación subcutáneos, se realiza una lectura de la temperatura inicial antes del fármaco a -30 minutos. El compuesto de ensayo y los agonistas de 5-HT_{1D} se administran conjuntamente y se mide la temperatura 30, 60, 120 y 240 minutos después.

Los datos se analizan con análisis de variantes de dos vías con medidas repetidas en el análisis post hoc de Newman-Keuls.

La actividad agonista de 5-HT_1 puede determinarse mediante ensayos de unión a receptores <u>in vitro</u>, como se describe para el receptor 5-HT_{1A} usando corteza cerebral de

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telé
RID

rata como fuente de receptor y [^{3}H]-8-OH-DPAT como radioligando [D. Hoyer y col. Eur. J. Pharm., 118, (1985)], y como se describe para el receptor de 5-HT_{1D} usando tejido caudado bovino como fuente de receptor y [3H]serotonina como radioligando [R.E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. De los compuestos activos ensayados, todos presentaron una CI_{50} en cada ensayo de 1 mM o menor.

Los compuestos y sales pueden evaluarse como agentes contra la migraña ensayando el grado en el que imitan al sumatriptán en la contracción de una tira de vena safena aislada de perro (P.P.A. Humphrey y col., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). Este efecto puede bloquearse por metiotepina, un antagonista de serotonina conocido. Se sabe que el sumatriptán es útil en el tratamiento de la migraña y que produce un aumento selectivo de la resistencia vascular de las carótidas en el perro anestesiado. Fenwick y col., British Journal of Pharmacology., 1989; 96: 83, han sugerido que ésta es la base de su eficacia.

La actividad de los inhibidores de COX-2 de la presente invención pueden demostrarse por los siguientes ensayos.

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Se obtiene sangre periférica humana a partir de voluntarios sanos y se diluye a un volumen de 1/10 con solución de citrato sódico al 3,8%. Se obtiene inmediatamente el plasma rico en plaquetas y se lava con cloruro sódico 0,14

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ... MAN
c ... Cartagena, 113
Telef. 91 ... MADRID

M que contiene Tris-HCl 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Después, las plaquetas se lavan con tampón de plaquetas (tampón de Hanks (sin Ca) que contiene un 0,2% de BSA y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas lavadas humanas (HWP) se suspenden en tampón de plaquetas a la concentración de 2,85 x 10^8 células/ml y esta solución se almacena a temperatura ambiente hasta el uso. La suspensión de HWP (alícuotas de 70 μl, final 2,0 x 10^7 células/ml) se pone en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se añaden alícuotas de 10 μl de $CaCl_2$ 12,6 mM. Las plaquetas se incuban con A23187 (final 10 μM, Sigma) con el compuesto de ensayo (0,1 - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final; menor del 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se interrumpe mediante la adición de EDTA (final 7,7 mM) y se cuantifica el TxB2 en el sobrenadante mediante el uso de un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas.

Inhibición de la actividad de COX-2 después de la inducción de COX-2 por hIL-1β

El ensayo de COX-2 basado en células humanas se realiza como se ha descrito previamente (Moore y col., *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Se lavan células endoteliales confluentes de vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo en U de 96 pocillos, con 100 μl de RPMI1640 que contiene un

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

2% de FCS, y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después del lavado, las células HUVEC activadas se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene un 0,2% de BSA, Hepes 20 mM y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final; menor del 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-PGF1α, el metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante, se cuantifica después de una dilución adecuada mediante el uso de un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Inhibición de COX-2 durante la fase de inducción

Se lavan células confluentes endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo en U de 96 pocillos, con 100 μl de RPMI1640 que contiene un 2% de FCS y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final; menor del 0,01%), y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después del lavado, las células HUVEC se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene un 0,2% de BSA y Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-PGF1α, un metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante, se cuantifica después de una dilución adecuada mediante el uso de un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 89 96 - MADRID

del fabricante.

Ensayos in vivo

Edema de pata inducido por carragenano en ratas

Se dejan en ayunas durante una noche ratas Sprague-Dawley macho (de 5 semanas de edad, Charles River, Japón). Se dibuja una línea usando un marcador por encima del tobillo en la pata trasera derecha y se mide el volumen de la pata (V0) por desplazamiento de agua usando un pletismómetro (Muromachi). Los animales reciben por vía oral vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de peso corporal). Una hora después, los animales reciben una inyección intradérmica de λ-carragenano (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino y col., *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1629, 1975) y tres horas después, se mide el volumen de la pata (V3) y se calcula el aumento de volumen (V3-V0). Como la máxima inhibición que se puede obtener con los AINE clásicos es del 60-70%, se calculan los valores de DE_{30}.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogenicidad gástrica de los compuestos de ensayo se evalúa mediante una modificación del procedimiento convencional (Ezer y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976; Cashin y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 - 336,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

1977). Se administra por vía oral, a ratas Sprague-Dawley macho (de 5 semanas de edad, Charles River, Japón), mantenidas en ayunas durante una noche, vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 gramos de peso corporal). Seis horas después, los animales se sacrifican mediante dislocación cervical. Se retiran los estómagos y se inflan con una solución de formalina al 1% (10 ml). Los estómagos se abren cortando a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que presentaron al menos una úlcera gástrica o una erosión hemorrágica (incluyendo equimosis), se calcula la incidencia de ulceración. Los animales no tienen acceso ni al alimento ni al agua durante el experimento.

Análisis de datos

Se usan paquetes de programas estadísticos, SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Cencepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con compuesto de ensayo y el grupo de control se ensayan mediante el uso de ANOVA. Los valores de CI_{50} (DE_{30}) se calculan a partir de la ecuación para la línea de regresión lineal logarítmica de la concentración (dosis) frente a la inhibición en porcentaje.

La selectividad por la COX-2 puede determinarse por la relación, en términos de los valores de CI_{50}, de la inhibición de la COX-1 con respecto a la inhibición de la COX-2. En

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO DE CAMINOS Y CANALES
c/ Fortuny, 113
Teléf. 91 [illegible] - MADRID

general, puede decirse que un compuesto que muestra una relación de inhibición de COX-1/COX-2 mayor de 2 tiene una buena selectividad por la COX-2.

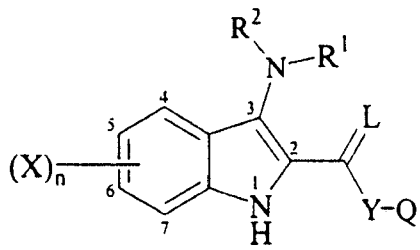
PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible] Y [illegible]MAN
c[illegible] n[illegible] 113
Telef. 519[illegible] [illegible]ADRID

183

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña, que comprende un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

(a) un compuesto de fórmula



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c ...
Telé... 519 99... - ADRID

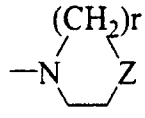
seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tele: MADRID



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino,

PATRICIA HIGH MORENO
ING
RiD
Tele

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

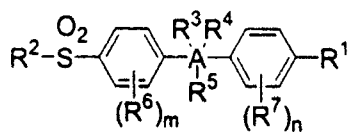
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. [illegible]na, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 91[illegible] MADRID

188

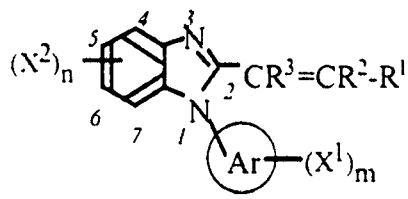
miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XXX se definen como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 99 - MADRID

N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. [illegible], 113
Teléf. 519[illegible] MADRID

sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi

PATRICIA HOCH MORENO
ING... MAN
c...
Telé... RiD

C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

PATRICIA KOCH MORENO
ING
RID

halo;

alquilo C_1-C_4;

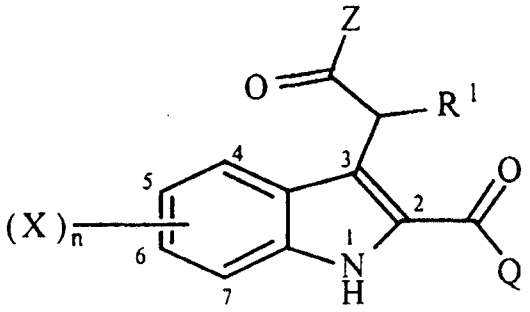
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

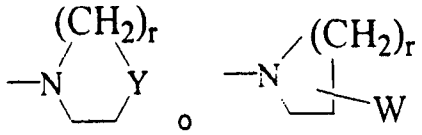


(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL son como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cerro de, 113
Telef. 519 - MADRID



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o -O-(CH_2)n-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

PATRICIA KOCH MORENO
ING... MADRID
Tel...

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 ... MADRID

N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

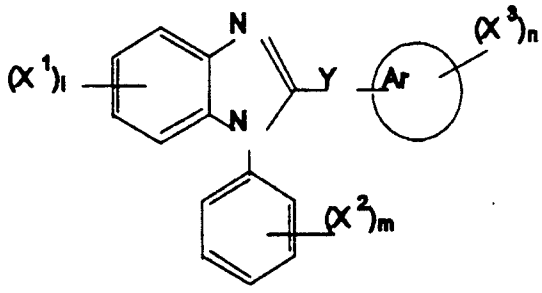
X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo,

PATENTES MORENO
Telef. MADRID

$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}),

PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible]AN
[illegible]
Telé[illegible]ADRID

di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

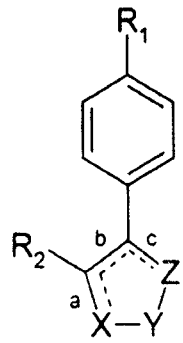
l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula

PATENCIA KOCH MORENO
ING... AN
... 113
... ADRID
Tele...



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$-, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(i) alquilo C_{1-6}

(j) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(k) heteroarilo

(l) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(27) hidrógeno,

(28) halo,

(29) alcoxi C_{1-6}

(30) alquil C_{1-6}-tio

PATENTIA ... MORENO
... AN
... MADRID

(31) CN

(32) CF_3,

(33) alquilo C_{1-6}

(34) N_3,

(35) $-CO_2H$,

(36) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(37) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(38) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(39) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(e) hidrógeno o

(f) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la

PATENTES ELZABURU MORENO
MADRID

reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético, sal sódica;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KITH MORENO
AN
ARID

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácidodl-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda más polar;

ácido[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA HACH MORENO
RID

ácido[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
c/ ... g no, 113
Telét. 51... - ...ADRID

piperazinil)-1-etanona;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c... ...g na. 113
Telét. 51... ... - MADRID

il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL. MAN
c... g na. 113
Telé... - A RID

ácido[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-

PATENTES KOCH MORENO
... Y AL MAN
... g no. 113
... ADRID

3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Tel. 91 [illegible] - MADRID

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c ... g.na. 113
Telef. 91... ...ADRID

indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético,

[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Telef. 519 99 0 - MADRID

ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO

il]acético;

[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L. MAN
C... ARID
Tele...

[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)acético;

[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acetato de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
[illegible]
Tele[illegible] - MADRID

metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c... g no. 11...
Tele... ...ORID

213

212

il]acético;

[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-benzoxibenciloil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 99 90 - MADRID

il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Tele. 1[illegible] MADRID

215

215

[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 91[illegible]90 - MADRID

216

metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C
Teléf.
MADRID

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)carbonilindol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 91 [illegible] MADRID

il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ Conde de [illegible], 113
Teléf. [illegible] - MADRID

220

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida,

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 80 90 - MADRID

1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIEROS Y ALFMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

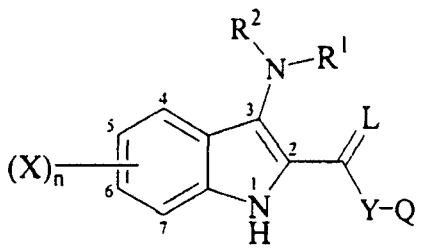
indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]acético, y una sal de los mismos.

5. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz contra la migraña de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Un procedimiento para el tratamiento de la migraña, en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

(a) un compuesto de fórmula



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ [illegible] 113
Telef. 519[illegible] - MADRID

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

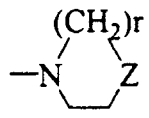
(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los

PATENTES TEMPO
MADRID

siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

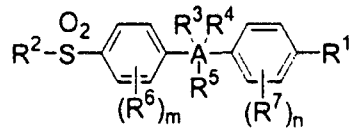
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX se definen como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4},

PATRICIA KOON MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 30 90 - MADRID

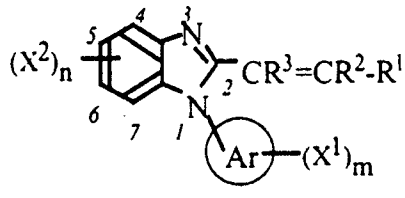
carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible] 113
[illegible] - MADRID

definidas las variables de la fórmula XXX como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

PATRICIA [illegible] MORENO
INGENIERO [illegible]
C/ [illegible], 113
Teléf. [illegible] - MADRID

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi

PATENTES MORENO

C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho

PATRICIA KOCH MORENO

heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_1-C_4;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

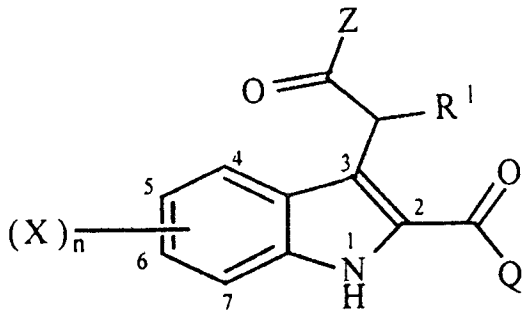
o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

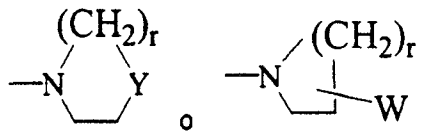
PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ Cartagena, 113
Tel. 91 563 99 96 - MADRID



(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-}

PATRICIA HAGH MORENO

$_4$), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, $-C(O)O$-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o $-O-(CH_2)n$-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4},

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible] 113
[illegible] MADRID

$_4$, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
[illegible] na, 113
Teléf. 319 89 90 - MADRID

seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

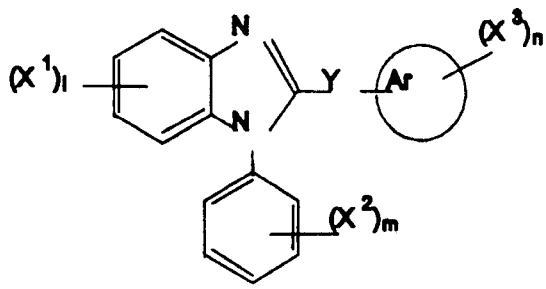
R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

236

continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº. 113
Teléf. 519 80 80 - MADRID

nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

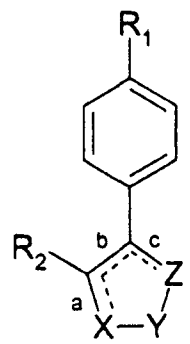
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(g) $S(O)_2CH_3$,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible] nº. 113
Telé[illegible] - MADRID

(h) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(m) alquilo C_{1-6}

(n) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(o) heteroarilo

(p) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(40) hidrógeno,

(41) halo,

(42) alcoxi C_{1-6}

(43) alquil C_{1-6}-tio

(44) CN

(45) CF_3,

(46) alquilo C_{1-6}

(47) N_3,

(48) $-CO_2H$,

(49) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(50) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(51) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(52) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(g) hidrógeno o

(h) alquilo C_{1-6},

PATENTIA KOCH MORENO
Telef. MADRID

239

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

en cantidades que hacen a la combinación de tales dos agentes activos eficaz en el tratamiento de la migraña.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético, sal sódica;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

PATENTES KOCH MORENO
... Y ALEMAN
... gena, 113
... MADRID

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

PATRICIA KOCH MORENO
... Y ALEMAN
... ña, 113
... MADRID

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácidodl-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda más polar;

ácido[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL...AN
...ID

metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA HOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible] nº, 113
Tfno. 619 69 90 - MADRID

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-

PATRICIA KOCH MORENO
ESPAÑA
MADRID

245

3-il]acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Telef. 91 59 90 - MADRID

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 91[illegible] - MADRID

il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
[illegible]na, 113
Telef. [illegible]90 - MADRID

ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético,

[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO

[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

PATENTES MOCH MORENO
... Y ALEMAN
... na, 113
Tel ... 90 - MADRID

ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)acético;

[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-

PATRICIA NOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] 113
Tel. [illegible] - MADRID

il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-benzoxibenciloil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA HOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATENTIA KOCH MORENO

ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato

PATRICIA HEIH MORENO
ING[illegible]MAN
c[illegible]na, 113
Tel[illegible]96 - MADRID

255

de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 39 90 - MADRID

256

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] 96 - MADRID

il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)carbonilindol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

de metilo;

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

PATRICIA HOGH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ [illegible]na, 113
Telef. 519 99 90 - MADRID

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida,

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-

PATENTIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

N-(2-aminoetil)acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo,

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-

PATRICIA KOCH MORENO
... Y ...MAN
... Cartagena, 113
... MADRID

il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]acético, y una sal de los mismos.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran separadamente de acuerdo con un régimen de dosificación que hace a la combinación de los agentes activos administrados separadamente eficaz en el tratamiento de la migraña.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran conjuntamente de acuerdo con un régimen de dosificación que hace a la combinación de

PATENTES KOCH MORENO
[illegible] 113
[illegible] - MADRID

los agentes activos administrados eficaz en el tratamiento de la migraña.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg por día y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg por día.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

Resumen

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, mediante la administración a un mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

264

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 24 ABR 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

265

PA 191903

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 05, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: *60/134,312*
FILING DATE: *May 14, 1999*

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

jc515 U.S. PTO
05/14/99

A/Prov

266

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10605	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Sands	George	H.	New York, New York USA

jc541 U.S. PTO
60/134312
05/14/99

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 86 ☒ Claim(s) Number of Pages pages 34

☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract page 1

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE B. Timothy Creagan DATE: May 14, 1999

TYPED or PRINTED NAME B. Timothy Creagan REGISTRATION NO: 39,156 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY EL162031853US

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a $5HT_1$ receptor agonist in combination with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a $5HT_1$ receptor agonist and a COX-2 inhibitor. Examples of agonists of $5HT_1$ receptors are agonists of one or more of the $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$, and $5HT_{1F}$ receptors.

The combined use of $5HT_1$ agonists (e.g. eletriptan, rizatriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan) and a COX-2 inhibitor for the acute treatment of migraine offers enhanced efficacy than currently used therapies.

Symptomatic treatment helps relieve the pain associated with migraine. Abortive treatment targets the pathophysiology of migraine and decreases many of the symptoms of migraine, including pain, nausea, photophobia and phonophobia.

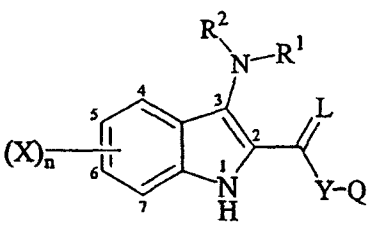
NSAIDS have been shown to help in the symptomatic treatment of migraine headache. Its combination with the abortive treatment of the $5HT_1$ agonists is expected to provide an additional effect than the use of either treatment alone.

COX-2 inhibitors have evolved from the NSAIDS and are expected to have similar efficacy with additional safety and tolerability. By selectively inhibiting the COX-2 isoenzyme associated with inflammation and pain, COX-2 inhibitors would be expected to decrease migraine pain with less or no effect on the COX-1 isoenzyme. This isoenzyme maintains gastrointestinal and renal environments. The effect of the NSAIDS on the COX-1 isoenzyme is thought to be responsible for the large incidence of gastrointestinal and renal adverse experiences associated with NSAIDS treatment. Therefore, the use of the COX-2 inhibitors is advantageous with its additional safety and tolerability.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine in a mammal, including a human, comprising a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

EXPRESS MAIL NO. EL162031853US

268

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

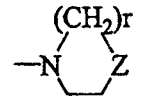
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

269

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

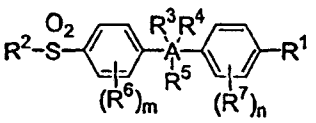
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4}

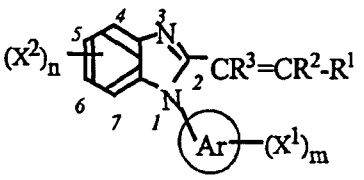
alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

272

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

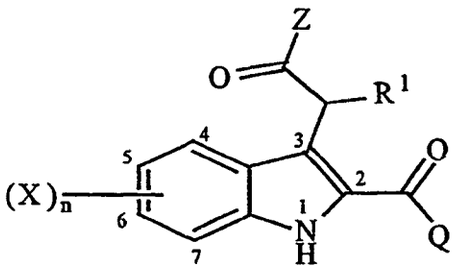
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

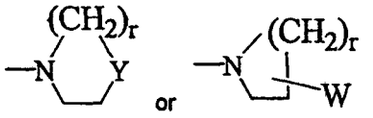
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, $-NR^2R^3$ or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or $-NR^2R^3$;

Q is selected from the following:

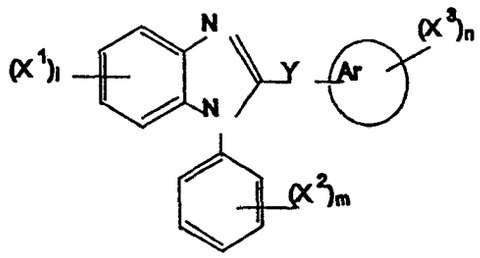
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

276

(10)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(11)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(12)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(13)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6})alkyl,

or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

As used herein, "halo" is fluoro, chloro, bromo or iodo.

As used herein, the term "C1-4 alkyl" means straight or branched chain saturated radicals of 1 to 4 carbon atoms, including, but not limited to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, and the like.

As used herein, an example of "propyl" is n-propyl and isopropyl.

As used herein, an example of "butyl" is n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

As used herein, an example of "alkoxy" is methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, and the like.

As used herein, an example of "alkylthio" is methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, and the like.

As used herein, an example of "di-(C1-4 alkyl)amino" is dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, N-methyl-N-ethylamino, N-methyl-N-propylamino, N-methyl-N-butylamino, N-ethyl-N-propylamino, and the like.

As used herein, an example of "C1-4 alkylamino" is methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, and the like.

As used herein, an example of "HO-(C1-4)alkyl" is hydroxymethyl, hydroxyethyl (e.g., 1- hydroxyethyl and 2-hydroxyethyl), hydroxypropyl (e.g., 1- hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl and 3-hydroxypropyl)

As used herein, an example of "C1-4 alkoxy-C1-4 alkyl" is methoxymethyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, and the like.

As used herein, the term "halo-substituted alkyl" refers to an alkyl radical as described above substituted with one or more halogens included, but not limited to, chloromethyl, dichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trichloroethyl, and the like.

As used herein, an example of "halo-substituted alkoxy" is chloromethoxy, dichloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, and the like.

As used herein, the term "C3-7 cycloalkyl" means carbocyclic radicals, of 3 to 7 carbon atoms, including, but not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

As used herein, an example of "aryl" is phenyl and naphthyl.

As used herein, a 5-membered monocyclic aromatic group usually has one heteroatom selected from O, S and N in the ring. In addition to said heteroatom, the monocyclic aromatic group may optionally have up to three N atoms in the ring. For example, the 5-membered monocyclic aromatic group includes thienyl, furyl, thiazolyl (e.g., 1,3-thiazolyl, 1,2-thiazolyl), imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl, isoxazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl) and the like.

As used herein, an example of a 6-membered monocyclic aromatic group includes pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl (e.g., 1,3,5-triazinyl), tetrazinyl and the like.

As used herein, an example of a benzo-fuzed heterocycle includes quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, benzoimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl and the like.

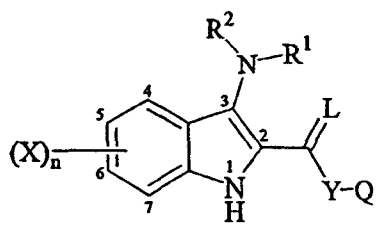
As used herein, an example of (ethyl)(ethoxy)pyridyl includes 3-ethoxy-4-ethyl-2-pyridyl, 4-ethoxy-3-ethyl-2-pyridyl and the like.

As used herein, an example of (chloro)(ethyl)pyridyl includes 3-cloro-4-ethyl-2-pyridyl, 4-cloro-3-ethyl-2-pyridyl and the like.

As used herein, an example of (fluoro)(ethyl)phenyl includes 3-fluoro-4-ethyl-2-pyridyl, 4-fluoro-3-ethyl-2-pyridyl and the like.

This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a pharmaceutical composition comprising a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

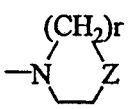
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

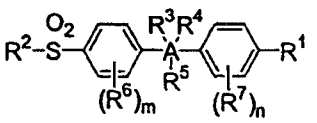
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4}

280

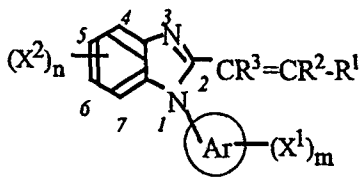
alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4}-alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

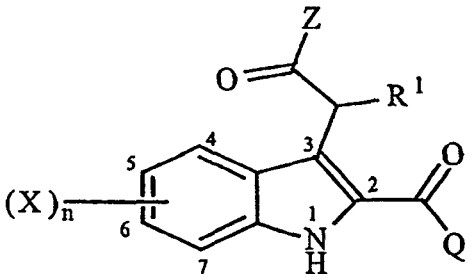
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

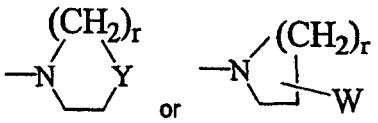
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, -NR^2R^3 or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or -NR^2R^3;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

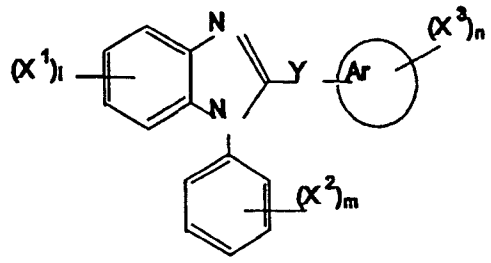
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

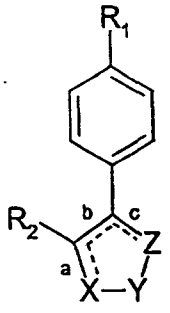
Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(c) $S(O)_2CH_3$,

(d) $S(O)_2NH_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(e) C_{1-6}alkyl,

(f) C_3, C_4, C_5, C_6 and C_7, cycloalkyl,

(g) Heteroaryl

(h) Benzoheteroaryl

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(14)hydrogen,

(15)halo,

(16)C_{1-6}alkoxy,

(17)C_{1-6}alkylthio,

(18)CN,

(19)CF_3,

(20)C_{1-6}alkyl,

(21)N_3,

(22)-CO_2H,

#42
286

(23)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(24)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(25)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(26)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(c) hydrogen,

(d) C_{1-6})alkyl,

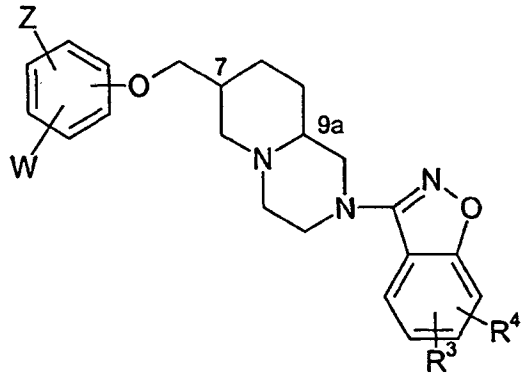
or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

and a pharmaceutically acceptable carrier, that is effective in treating migraine.

This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal a $5HT_1$ receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in amounts that render the combination of such two active agents effective in the treatment or prevention of migraine.

Preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is selected from eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan almotriptan, avitriptan, frovatriptan, alniditan, zolmitriptan, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 and BMS-181885.

Other embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is a compound of the formula



(I)

wherein R^3, R^4, and Z are selected, independently, from hydrogen, halo (e.g., chloro, fluoro, bromo or iodo), (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C_1-C_4)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, and (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl wherein each of the alkyl moieties may optionally be substituted with from one to three fluorine atoms;

W is -CH_2-O-(C_1-C_6) alkyl wherein the alkyl moiety can be straight or branched;

or W is -$CH_2NR^1R^2$ wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen and straight or branched (C_1-C_6)alkyl;

or R^1 and R^2, together with the nitrogen to which they are attached, form a saturated four membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic five to seven membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic seven to ten membered bicyclic ring which may optionally contain one or two heteroatoms in addition to the nitrogen of NR^1R^2, wherein said heteroatoms are independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and wherein from one to three of the ring carbon atoms, or one of the ring nitrogen atoms, may optionally and independently be substituted with straight or branched (C_1-C_4) alkyl, straight or branched (C_1-C_6) alkoxy, straight or branched (C_1-C_3) alkyl-(C_3-C_7) cycloalkyl, hydroxy, amino, cyano, halo, aryl-(straight or branched (C_1-C_3) alkyl) or heteroaryl-(straight or branched (C_1-C_3) alkyl), wherein said aryl is selected from phenyl and naphthyl and said heteroaryl is selected from oxazolyl, isoxazoyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, cinnolinyl, pyridinyl and pyrimidinyl;

with the proviso that in any ring formed by NR^1R^2: (a) there can be no more than one ring oxygen atom; (b) there can be no hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, cyano, amino or alkylamino moiety bonded directly to any ring nitrogen atom; and (c) no ring carbon that is double bonded to another ring carbon and not part of an aromatic ring system can be bonded to a ring oxygen atom or ring nitrogen atom;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following patents and patent applications exemplify $5HT_1$ agonists that can be used, in combination with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing the same: U.S. Patent 5,545,644, issued August 13, 1996; European Patent 776,323, granted February 11, 1998; United Sates Patent 5,618,834, issued April 8, 1997; World Patent Application PCT/EP98/04176, which designates the United States and was filed on July 1, 1998; European Patent 503,440, granted June 18, 1998; United States Patent 4,816,470, issued March 28, 1989; Japanese Patent 9,423,197, granted March 30, 1994; Canadian Patent 1,241,004, granted August 23, 1988; European Patent 497,512, granted Sepember 24, 1997; United States Patent 5,300,506, issued April 15, 1994; European Patent Application 711,769, published May 15, 1996; World Patent Application WO 94/2460, published February 3, 1994; United States Patent 5,541,180, issued July 30, 1996; European Patent Application 591,280, published April 13, 1994; European Patent 639,192, granted May 15, 1996; European Patent Application 674,621, published October 4, 1995 and European Patent 486,666, granted August

282 287

13, 1997. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

The following references relate to the pharmacological properties of certain of the $5HT_1$ agonists mentioned above as being employed in preferred embodiments of this invention: Robert et al., Cephalagia 18(6): 406, July/August 1998; Marathe et al., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, September 1998; Saxena et al., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 June 1998; Goldstein et al., Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Buchan et al., Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Block et al., Cephalagia 18(6): 409-10, July/August 1998; and Sheftell et al., Cephalagia 18(6): 403-4, July/August 1998; Perry et al., Drugs (New Zealand) 55(6):889-922, June 1998; Bomhof et al., Cephalagia (Norway) 18(1): 33-7, January 1998; Klasson et al., Headaches (United States) 37(10): 640-5, Nov./Dec. 1997; Goldstein et al., Cephalagia (Norway) 16(7): 497-502, November 1996; Parsons et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. (United States) 32(2): 220-4, August 1998; and Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, June 1997. These references are incorporated herein by reference in their entireties.

The following patents and patent applications exemplify cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors that can be used, in combination with a $5HT_1$ agonists, in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing the same: United States Patent 5,817,700, issued October 6, 1998; World Patent Application WO97/28121, published August 7, 1997; United States Patent 5,767,291, issued June 16, 1998; United States Patent 5,436,265, issued July 25 1995; United States Patent 5,474,995, issued December 12, 1995; United States Patent 5,536,752, issued July 16, 1996; United States Patent 5,550,142, issued August 27, 1996; United States Patent 5,604,260, issued February 18, 1997; United States Patent 5,698,584, issued December 16, 1997; United States Patent 5,710,140, issued January 20, 1998; United States Patent 5,840,746, issued November 24, 1998; Great Britain Patent Application 986430, filed March 25, 1998; World Patent Application WO97/28120, published August 7, 1997; Great Britain Patent Application 9800689, filed January 14, 1998; Great Britain Patent Application 9800688, filed January 14, 1998; World Patent Application WO94/14977, published July 7, 1994; World Patent Application WO98/43966, published October 8, 1998; World Patent Application WO98/03484, published January 29, 1998; World Patent Application WO98/41516, published September 24, 1998; World Patent Application WO98/41511, published September 24, 1998; Great Britain Patent Application 2,319,032, issued May 13, 1998; World Patent Application WO96/37467, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/37469, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/36623, published November 21, 1996; World Patent Application WO98/00416, published January 8, 1998; World Patent Application WO97/44027, published November 27, 1997; World Patent Application WO97/44028,

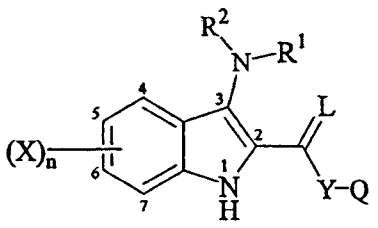
289

published November 27, 1997; World Patent Application WO96/23786, published August 8, 1996; World Patent Application WO97/40012, published October 30, 1997; World Patent Application WO96/19469, published June 27, 1996; World Patent Application WO97/36863, published October 9, 1997; World Patent Application WO97/14691, published April 24, 1997; World Patent Application WO97/11701, published April 3, 1997; World Patent Application WO96/13483, published May 9, 1996; World Patent Application WO96/37468, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/06840, published March 7, 1996; World Patent Application WO94/26731, published November 24, 1994; World Patent Application WO94/20480, published September 15, 1994; United States Patent 5,006,549, issued April 9, 1991; United States Patent 4,800,211, issued January 24, 1989; United States Patent 4,782,080, issued November 1, 1988; United States Patent 4,720,503, issued January 19, 1988; United States Patent 4,760,086, issued July 26, 1988; United States Patent 5,068,248, issued November 26, 1991; United States Patent 5,859,257, issued January 12, 1999; World Patent Application WO98/47509, published October 29, 1998; World Patent Application WO98/47890, published October 29, 1998; World Patent Application WO98/43648, published October 8, 1998; World Patent Application WO98/25896, published June 18, 1998; World Patent Application WO98/22101, published May 28, 1998; World Patent Application WO98/16227, published April 23, 1998; World Patent Application WO98/06708, published February 19, 1998; World Patent Application WO97/38986, published October 23, 1997; United States Patent 5,663,180, issued September 2, 1997; World Patent Application WO97/29776, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/29775, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/29774, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/27181, published July 31, 1997; World Patent Application WO95/11883, published May 4, 1995; World Patent Application WO97/14679, published April 24, 1997; World Patent Application WO97/11704, published April 3, 1997; World Patent Application WO96/41645, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/41626, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/41625, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/38442, published December 5, 1996; World Patent Application WO96/38418, published December 5, 1996; World Patent Application WO96/36617, published November 21, 1996; World Patent Application WO96/24585, published August 15, 1996; World Patent Application WO96/24584, published August 15, 1996; World Patent Application WO96/16934, published June 6, 1996; World Patent Application WO96/03385, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/12703, published May 2, 1996; World Patent Application WO96/09304, published March 28, 1996; World Patent Application WO96/09293, published March 28, 1996; World Patent Application WO96/03392, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/03388, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/03387, published

294
290

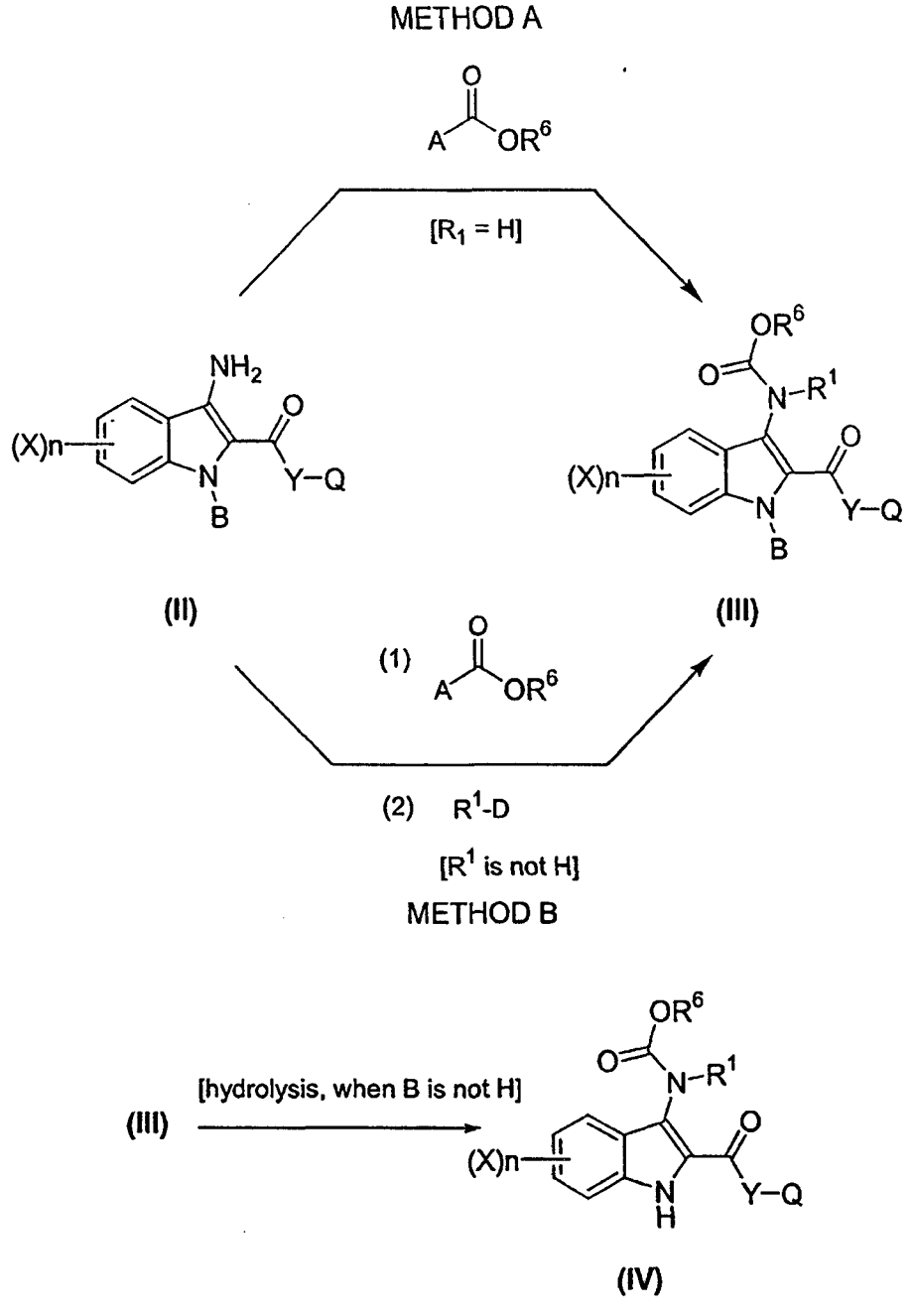
February 8, 1996; World Patent Application WO96/02515, published February 1, 1996; World Patent Application WO96/02486, published February 1, 1996; United States Patent 5,476,944, issued December 19, 1995; World Patent Application WO95/30652, published November 16, 1995; United States Patent 5,451,604, published September 19, 1995; World Patent Application WO95/21817, published August 17, 1995; World Patent Application WO95/21197, published August 10, 1995; World Patent Application WO95/15315, published June 8, 1995; United States Patent 5,504, 215, issued April 2, 1996; United States Patent 5,508,426, issued April 16, 1996; United States Patent 5,516,907, issued May 14, 1996; United States Patent 5,521,207, issued May 28, 1998; United States Patent 5,753,688, issued May 19, 1998; United States Patent 5,760,068, issued June 2, 1998; United States Patent 5,420,343, issued May 30, 1995; World Patent Application WO95/30656, published November 16, 1995; United States Patent 5,393,790, issued February 28, 1995; and World Patent Application WO94/27980, published February 8, 1994. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

A compound of general formula (I) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described hereinafter are illustrative of the invention in which, unless otherwise stated, L, Q, X, Y, R^1, R^2 and n are as defined herein before.



(I)

In one embodiment, a compound of the formula (IV) is prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 1.



SCHEME 1

In Scheme 1, B is hydrogen or a suitable protecting group, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl, phenylsulfonyl or p-toluenesulfonyl, or the like. The group R^1, R^6, X, Y, Q and n are as defined as herein before.

For example, Method A or in step 1 of Method B, a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula $R^6OC(O)$-A wherein A is defined such that the compound of $R^6OC(O)$-A is, for example, a carboxylic acid chloride, a carboxylic acid, a carboxylic acid ester, a carboxylic acid anhydride, or the like. In the instant example, when a compound of formula $R^6OC(O)$-A is, for example, a carboxylic acid chloride or carboxylic acid anhydride the reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, or the like. Preferably, the reaction conducted in the presence of base. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahyrofuran, or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

Alternatively, when a compound of formula $R^6OC(O)$-A is, for example, a carboxylic acid, the intermediate amide obtained from either Method A or step 1 in Method B can be readily prepared by treating the requisite carboxylic acid with a compound of formula (II) in the presence of a coupling reagent such as, but not limited to, 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimidazole (DCC), carbonyldiimidazole, cyanophosphonic acid diethyl ester, or the like. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran or pyridine. Or, for example, under Mitsunobu-type reaction conditions. A suitable condensing reagent in the Mitsunobu reaction is a di-(C_{1-4})alkyl azodicarboxylate in the presence of a triarylphosphine, for example, diethyl azodicarboxylate in the presence of triphenylphosphine. Reaction inert solvents of choice include tetrahydrofuran, dichloromethane, dimethylformamide, benzene, toluene, or the like. The reaction temperature is preferably in the range of 0 °C to reflux temperature of the solvent, e.g. 0 to 100 °C, but if necessary, temperatures lower or higher can be adopted. Reaction times are, in general, from several

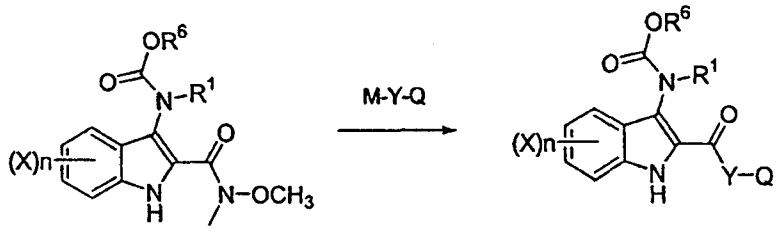
193

minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

In step 2 of Method B, the intermediate amide (the group B is a suitable protecting group as defined herein above) is reacted with a compound of formula R^1-D wherein D is a selected from a suitable displaceable group, for example, a halo or sulfonyloxy group, for example, fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy or *p*-toluenesulfonyloxy group. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran or pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 250 °C, usually in the range of 0 °C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405).

A compound of formula (IV) may also be prepared according to the reaction step outlined in Scheme 2.



(V) (IV)

SCHEME 2

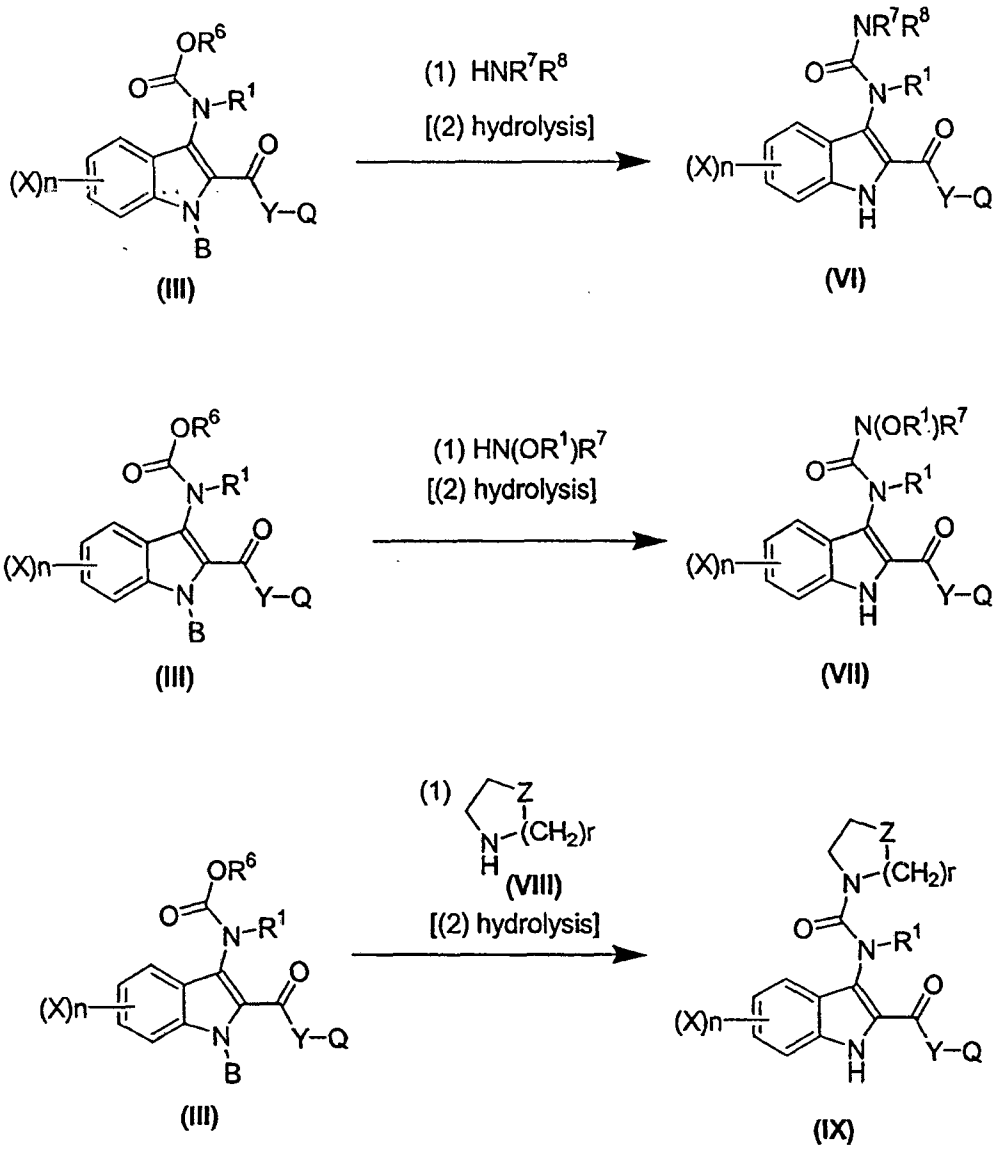
In Scheme 2, X, Y, Q, R^1, R^6 and n are as defined herein before. The compound of formula (V) (amide) is used for illustrative purposes only and is not meant to limit the scope of the present invention. Thus, for example, a compound of formula (V) is treated with a compound of formula M-Y-Q in a reaction inert solvent. In a compound of formula M-Y-Q, M

294

is defined such that compound of formula M-Y-Q is, for example, the corresponding Grignard or alkali metal reagent, for example, M may be magnesium chloride (Q-Y-MgCl), magnesium bromide (Q-Y-MgBr), or magnesium iodide (Q-Y-MgI), lithium (Q-Y-Li), potassium (Q-Y-K) or sodium (Q-Y-Na). The suitable Grignard or alkali metal reagents may be readily prepared, *in situ*, prior to use from the appropriate starting materials by conventional methods known to those skilled in the art. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, dioxane, benzene, toluene, hexane or cyclohexane, or mixtures thereof. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 150 °C, usually in the range of -70 °C to reflux temperature of solvent, preferably, -40 °C to room temperature, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

The compound of formula (V) is readily accessible by conventional synthetic methods known to those skilled in the art and, of which, are adequately described within the accompanying non-limiting examples.

In another embodiment, compounds of the formula (VI), compounds of formura (VII) and compounds of formura (IX), wherein R^1, R^6, R^7, R^8, X, Y, Q, n and r are as defined as herein before, B is a suitable protecting group as herein before, are prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 3.



SCHEME 3

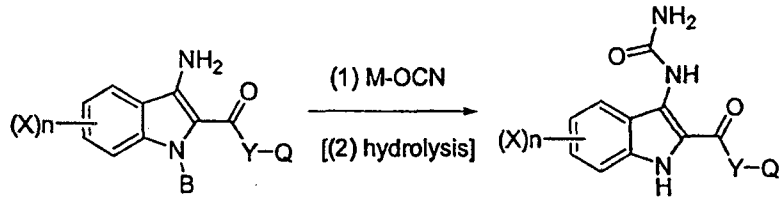
For example, a compound of formula (III) is reacted with a compound of formula HNR^7R^8, a compound of formura $HN(OR^1)R^7$, or a compound of formura (VIII). The reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, 1,2-dichloroethane, dichloromethane, acetonitrile, dioxane, N,N-dimethylformamide, or the like. If nessesary, the reaction conducted in the presence of base. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide or carbonate such as sodium hydroxide, potassium

294
296

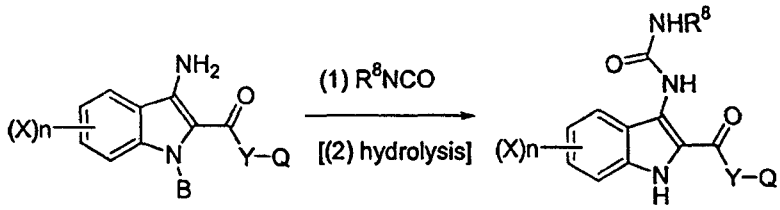
hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, o-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahyrofuran, or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, if nesesary, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405).

In another embodiment, compounds of the formula (X) and compounds of formura (XI), wherein R^8, X, Y, Q and n are as defined as herein before, B is a suitable protecting group as herein before, are prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 4.



(II) (X)



(II) (XI)

SCHEME 4

For example, a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula M-OCN, or a compound of formula R^8NCO. In a compound of formula M-OCN, M is defined such that compound of formula M-OCN is, for example, the corresponding alkali or alkaline earth metal reagent, for example, M may be sodium, pottasium.

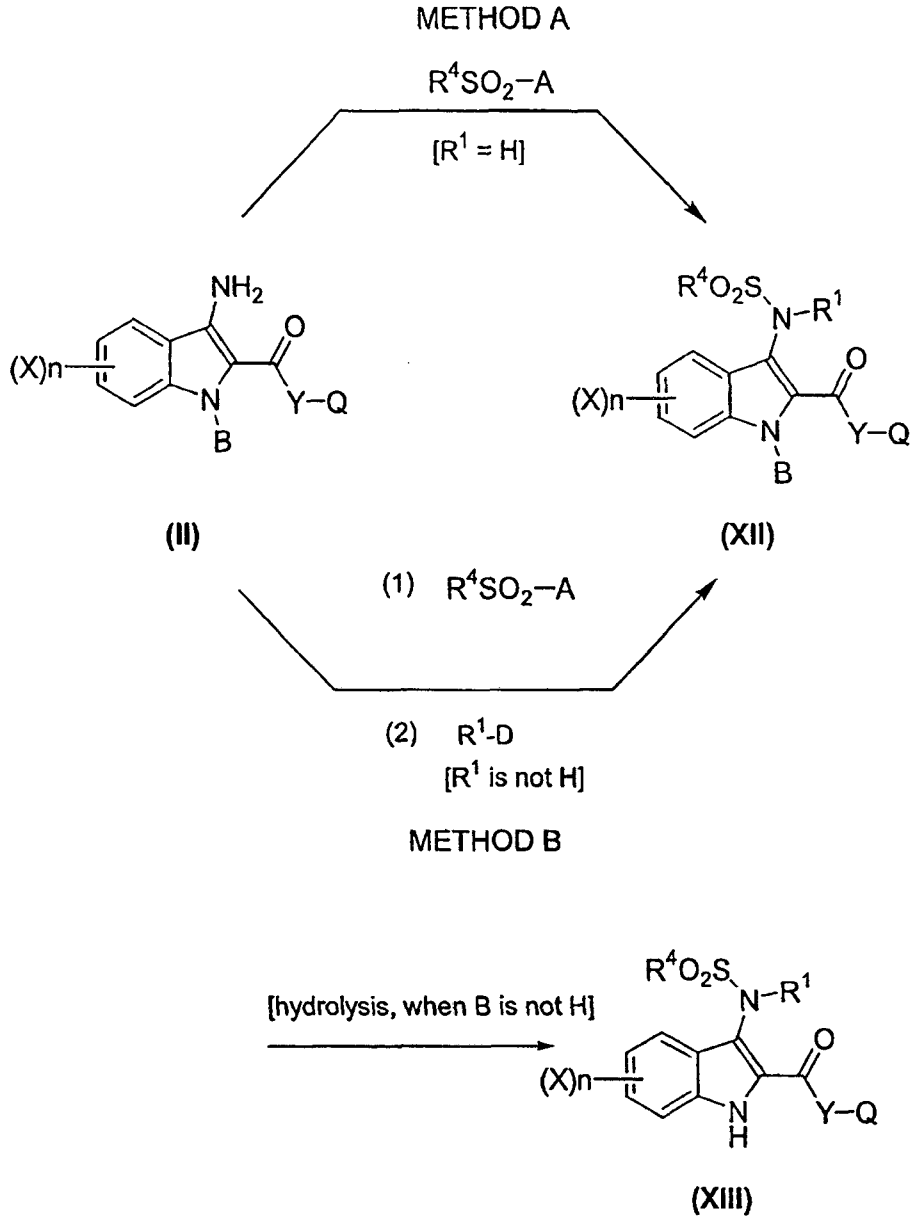
291

The reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, dichloromethane, or the like. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405).

In another embodiment, a compound of the formula (XIII) is prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 5.

6547509 12/31/2009



SCHEME 5

In Scheme 5, B is hydrogen or a suitable protecting group, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), or benzyloxycarbonyl, or the like. The group Q, X, R^1 and n are defined as herein before.

For example, Method A or in step 1 of Method B, a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula R^4SO_2-A wherein A is defined such that the compound of R^4SO_2-A is, for example, a sufonic acid chloride, a sulfonic acid anhydride, or the like. In the instant example, when a compound of formula R^4SO_2-A is, for example, a sulfonic acid

299

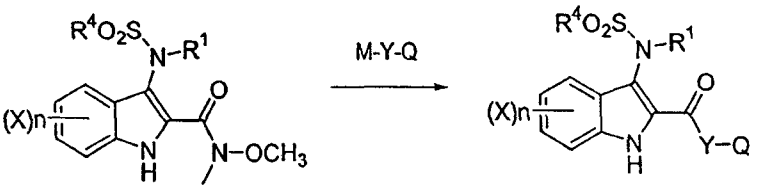
chloride the reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, o-dichlorobenzene, nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, or the like. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a base. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahyrofuran, or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. Under the reaction conditions described herein above, the intermediate indole may be isolated as either the mono-substituted sulfonylamino- or di-substituted sulfonylamino- intermediate, or mixtures thereof, and as such, is preferably used in the next step without isloation.

In step 2 of Method B, the intermediate amide (the group B is a suitable protecting group as defined herein above) is reacted with a compound of formula R^1-D wherein D is a selected from a suitable displaceable group, for example, a halo or sulfonyloxy group, for example, fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy or *p*-toluenesulfonyloxy group. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran or pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 250 °C, usually in the range of 0 °C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*,

2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405). Under these reaction conditions, facile cleavage of one of the sulfonyl groups of the di-substituted sulfonylamino- intermediate occurs concomitantly.

A compound of formula (XIII) may also be prepared according to the reaction step outlined in Scheme 6.



(XIV) (XIII)

SCHEME 6

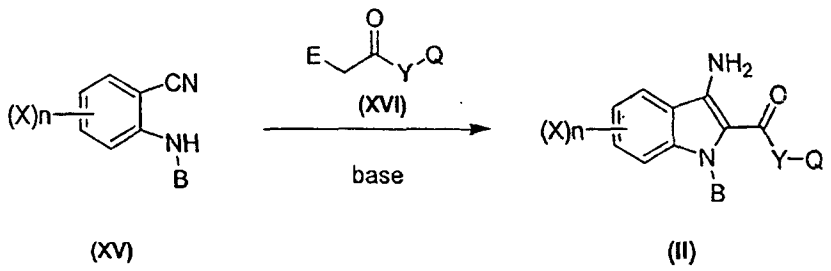
In Scheme 6, X, Q, R^1, R^4 and n are as defined herein before. The compound of formula (XIV) (amide) is used for illustrative purposes only and is not meant to limit the scope of the present invention. Thus, for example, a compound of formula (XIV) is treated with a compound of formula M-Y-Q in a reaction inert solvent. In a compound of formula M-Y-Q, M is defined such that compound of formula M-Y-Q is, for example, the corresponding Grignard or alkali metal reagent, for example, M may be magnesium chloride (Q-Y-MgCl), magnesium bromide (Q-Y-MgBr), or magnesium iodide (Q-Y-MgI), lithium (Q-Y-Li), potassium (Q-Y-K) or sodium (Q-Y-Na). The suitable Grignard or alkali metal reagents may be readily prepared, *in situ*, prior to use from the appropriate starting materials by conventional methods known to those skilled in the art. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, dioxane, benzene, toluene, hexane or cyclohexane, or mixtures thereof. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 150 °C, usually in the range of -70 °C to reflux temperature of solvent, preferably, -40 °C to room temperature, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

The compound of formula (XIV) is readily accessible by conventional synthetic methods known to those skilled in the art and, of which, are adequately described within the accompanying non-limiting examples.

A compound of formula (II) may be prepared by a number of synthetic procedures known to those skilled in the art. The following representative examples as described hereinafter are illustrative and are not meant to limit the scope of the invention in anyway.

For example, a compound of formula (II), wherein B, X, Y, Q and n are as defined as herein before, is readily accessible from the appropriate 2-aminobenzonitrile (XV) as

illustrated in Scheme 7 (For example, see E. E. Garcia, L. E. Benjamin and R. Ian Fryer, *J. Heterocycl. Chem.*, 10, 51 (1973)).

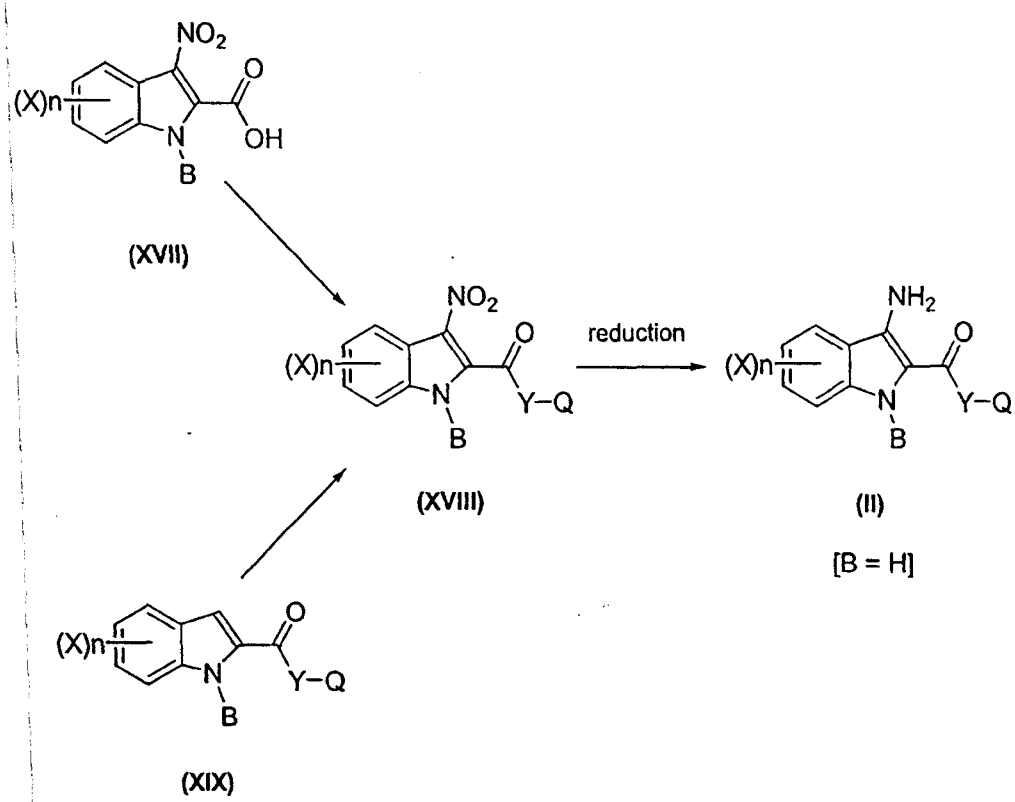


(XV) (II)

SCHEME 7

Thus, the requisite 2-aminobenzonitrile (XV) is reacted with a compound of formula (XVI), wherein Y and Q are as defined as herein before and E is halo, preferably, iodo, bromo or chloro, in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium *tert*-butoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane or tetrahydrofuran. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 to 250 °C, usually in the range of 0 °C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

Alternatively, a compound of formula (II), wherein X, Y, Q and n are as defined as herein before and B is hydrogen, may be prepared according to the reaction steps depicted in Scheme 8.



SCHEME 8

For example, the compound of formula (II) may be prepared from the requisite nitro compound of formula (XVIII) by reduction in the presence of suitable reducing agent by conventional methods known to those skilled in the art. For example, tin (II) chloride in ethanol (F. D. Bellamy and K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 25, 839 (1984)), iron - ammonium chloride in aqueous ethanol (K. Ramadas and N. Srinivasan, *Synth. Commun.*, 22, 3189 (1992)), or zinc dust or iron in acetic acid (E. Wertheim, *Org. Synth. Coll. Vol.* 2., 160 (1943)), or by catalytic hydrogenolysis. Preferred catalysts are, for example, palladium-on-charcoal or Raney-Nickel (C. F. H. Allen and J. Vanallan, *Org. Synth. Coll. Vol. 3.*, 63 (1955)). The nitro compound of formula (XVIII) is readily accessible by conventional synthetic methods known to those skilled in the art and, of which, are adequately described within the accompanying non-limiting examples.

The starting material of the formulae in the aforementioned general syntheses may be obtained by conventional methods known to those skilled in the art. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting examples which are provided for the purpose of illustration only. Alternatively, requisite starting materials may be obtained by analogous procedures, or modifications thereof, to those described hereinafter.

303

The products which are addressed in the aforementioned general syntheses and illustrated in the experimental examples described herein after may be isolated by standard methods and purification can be achieved by conventional means known to those skilled in the art, such as distillation, crystallization or chromatography techniques.

Certain compounds described herein contain one or more asymmetric centers and are capable of existing in various stereoisomeric forms. The present invention contemplates all such possible stereomers as well as their racemic and resolved, enantiomerically pure forms and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Certain compounds of the present invention are capable of forming addition salts with inorganic or organic acids. The pharmaceutically acceptable acid salts of the compounds of formula (I) are those which form non-toxic addition salts, such as, but not limited to, the hydrochloride, hydrobromide, sulfate or bisulfate, acetate, benzoate, besylate, citrate, fumarate, glucuronate, hippurate, lactate, tartrate, saccharate, succinate, maleate, methanesulfonate, *p*-toluenesulfonate, phosphate and pamoate (i.e., 4,4'-methylene-*bis*-(3-hydroxy-2-naphthoate)) salts. The pharmaceutically acceptable acid salts may be prepared by conventional techniques.

Certain compounds of the present invention are capable of forming pharmaceutically acceptable non-toxic cations. Pharmaceutically acceptable non-toxic cations of compounds of formula (I) may be prepared by conventional techniques by, for example, contacting said compound with a stoichiometric amount of an appropriate alkaline or alkaline earth metal (sodium, potassium, calcium and magnesium) hydroxide or alkoxide in water or an appropriate organic solvent such as ethanol, isopropanol, mixtures thereof, or the like.

Also included within the scope of this invention are bioprecursors (also called pro-drugs) of the compounds of the formula (I). A bioprecursor of a compound of the formula (I) is a chemical derivative thereof which is readily converted back into the parent compound of the formula (I) in biological systems. In particular, a bioprecursor of a compound of the formula (I) is converted back to the parent compound of the formula (I) after the bioprecursor has been administered to, and absorbed by, a mammalian subject, e.g., a human subject. When the compounds of the formula (I) of this invention may form solvates such as hydrates, such solvates are included within the scope of this invention.

An example of prodrug of the compound of formula (I) is a compound of the formula (I), wherein the 1st position of indole ring is substituted with a group selected from hydroxymethyl, -C(O)-C_{1-4} alkyl, -C(O)-(NH_2)CH-(C_{1-4} alkyl), -C(O)-phenyl, -CH_2NHC(O)-aryl, -CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-C_{1-4}alkyl, -C_{1-4} alkyl-pyridyl, -C(O)CH_2NR_2 and -$CH_2N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$.

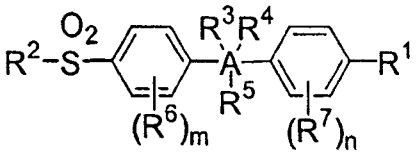
Another example of prodrug of the compound of formula (I) is a compound of the formula (I), wherein the carboxyl group is substituted with a group selected from C_{1-4} alkyl, -

CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-C_{1-4}alkyl, -CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$, -CH_2C(O)-N(C_{1-4} alkyl)$_2$, -CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-O-C_{1-4}alkyl, ethyl-OH and -CH_2CO_2H.

The compounds of general formula (XX) can be prepared by a variety of synthetic routes. The following representative examples as described hereinafter are illustrative and are not meant to limit the scope of the invention in anyway. Unless otherwise stated, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as defined herein before.

1) Synthesis of Compound (XX) by A Ring Formation.

Compound (I) can be synthesized by a variety of A ring formation methods.



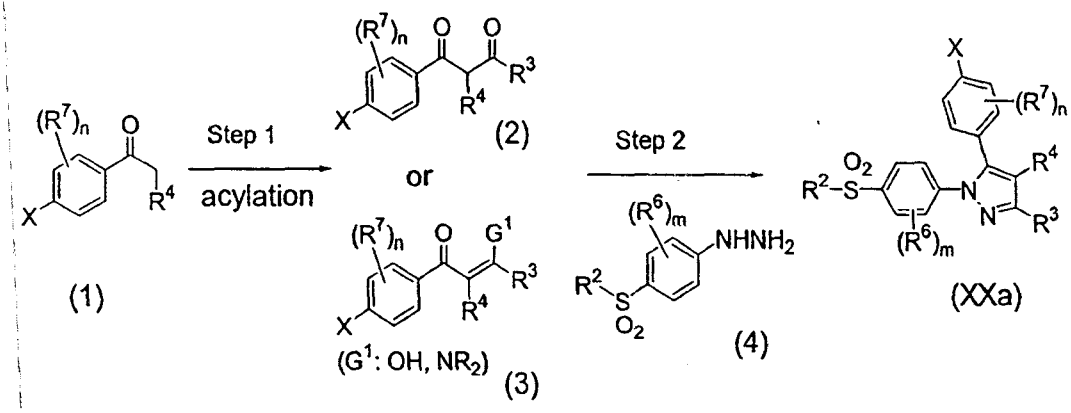
(I)

Pyrazole:

When A is a pyrazole ring, the pyrazole (Ia) can be prepared from an appropriate 1,3-diketone or its equivalents (2 or 3) and phenylhydrazine (4), as shown in scheme 9.

305

SCHEME 9



In step 1, ketone (1) is treated with a base (e.g., NaOMe, NaH and Me_3Si_2NLi preferably NaOMe, wherein Me represents methyl) and an acylating reagent (e.g., ester or ester equivalent such as acylimidazole, dialkylamide and dialkylacetal), in a solvent such as diethylether, tetrahydrofuran, methanol, dichloromethane and methyl tert-butyl ether, to form the 1,3-diketone (2) or 1,3-diketone equivalent (3) (G^1 is OH or NR_2: R = C_{1-4} alkyl). X in Scheme I is R^1, chloro, bromo or OH.

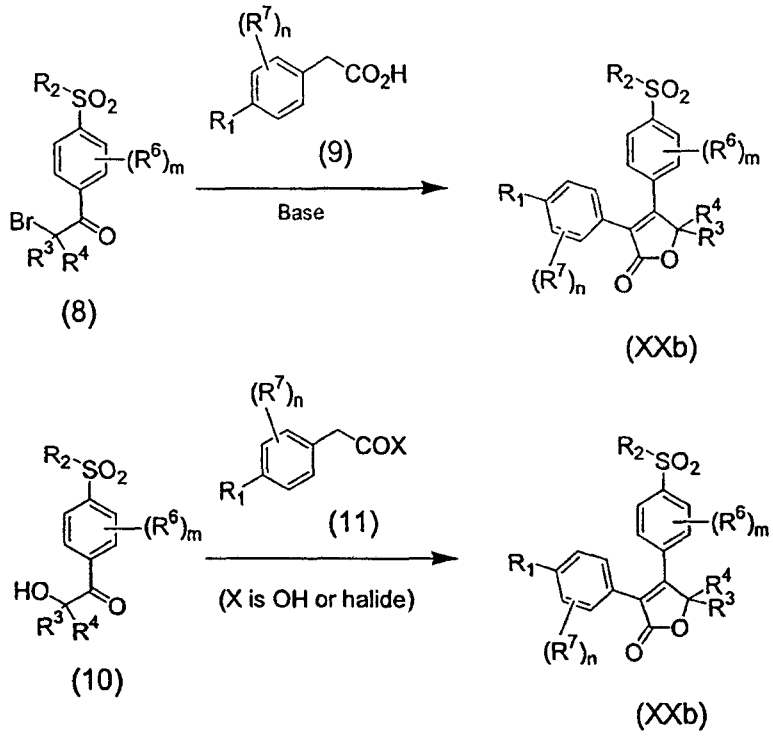
In step 2, the 1,3-diketone (2) or 1,3-diketone equivalent (3) is treated with the salt (such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate and oxalate) or the free base of the hydrazine derivative (4) in an anhydrous protic solvent such as ethanol or acetic acid at reflux temperature for from 2 hours to 20 hours to afford the pyrazole compound (XXa).

The starting materials (1) are either commercially available or can be prepared by the method described in *Aust. J. Chem.*, 1977, *30* , 229 and *Heterocycles*, 1990, *31*, 1951 and which are incorporated by reference. The regio isomeric pyrazole (XXa') can be also prepared from the corresponding 1,3-diketone (5) or 1,3-diketone equivalent (6) and phenyhydrazine (7), which is well known in the art.

Furanone:

Furanone (XXb) can be prepared from aryl bromomethyl ketone (8) and aryl acetic acid (9).

SCHEME 10

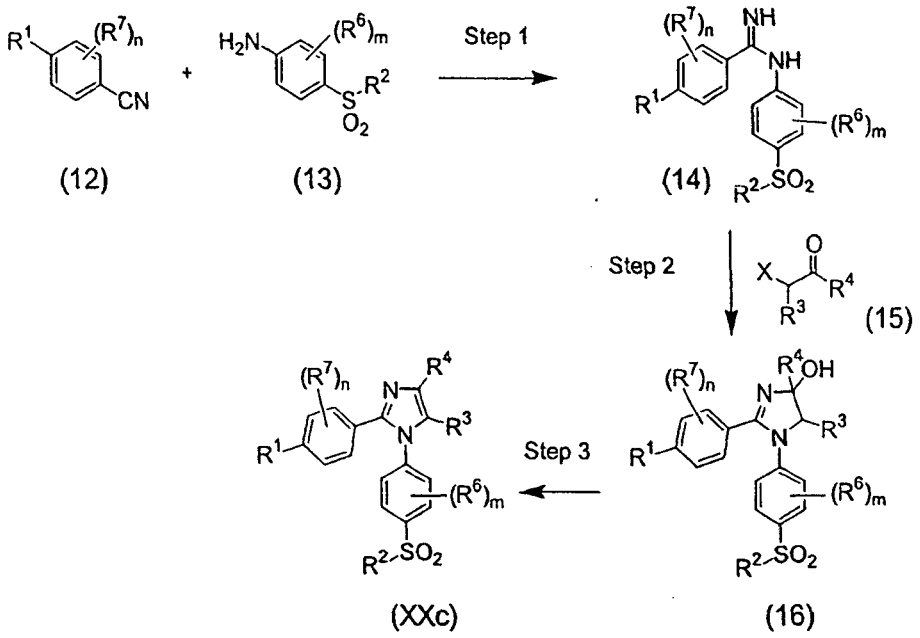


As shown in Scheme 10, an appropriately substituted aryl bromomethyl ketone (8) is reacted with an appropriately substituted arylacetic acid (9) in a solvent such as acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethoxyethane and diethylether in the presence of a base such as triethylamine and diisopropylethylamine and then treated with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) to afford the furanone (XXb). The α-bromomethylketone (8) can be easily obtained by halogenation of the corresponding acetophenone, which is well known in the art.

Furanone (XXb) can be also prepared by the reaction of α-hydroxy ketone (10) with (11) (X=OH) in the presence of coupling reagent such as 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)carbodiimide and metho-p-toluenesulfonate, and further treatment with a base such as DBU.Imidazole:

Imidazole (XXc) can be prepared by the reaction of amidine (14) and α-haloketone (15) followed by the dehydration as shown in Scheme 11.

SCHEME 11



In step 1, the reaction of substituted nitrile (12) with primary phenylamine (13) in the presence of alkylaluminium reagents such as trimethylaluminium, triethylaluminium, diethylaluminium chloride, diethylaluminium chloride in the presence of inert solvents such as toluene, benzene and xylene, gives amidine (14).

In step 2 the reaction of amidine (14) with α-haloketone (15) (where X is bromo or chloro) in the presence of base, such as sodium bicarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate and potassium bicarbonate, or hindered tertiary amines such as N,N'-diisopropylethylamine in the presence of inert solvents such as isopropanol, acetone, and dimethylformamide at a temperature of about 0 °C to about 120 °C for 30 min. to 2 days, preferably at a temperature of about 20 °C to about 100 °C for 30 min. to 8 hours, gives the 4,5-dihydroImidazole (16).

The obtained 4,5-dihydroImidazole (16) may be dehydrated in the presence of an acid catalyst such as 4-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid and mineral acids (such as hydrochloric acid) to form the 1,2-disubstituted Imidazole (XXc) of this invention (step 3). A suitable solvent for this dehydration step are e.g., toluene, xylene or benzene. A compound of (XXc) wherein R^2 is amino can be prepared by using a compoud of (XXc) wherein R^2 is methyl, for example by the Huang method (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

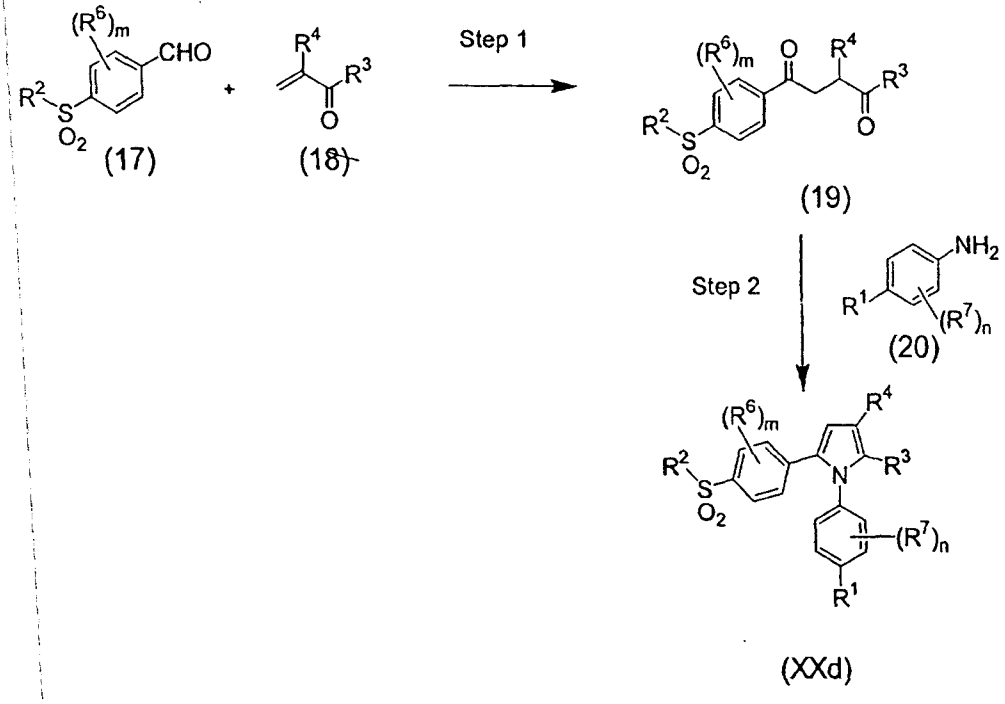
In some cases the intermediate (16) may not be readily isolated. The reaction, under the conditions described above, proceeds to give the Imidazole (XXc) directly.

Pyrrole:

Pyrrole can be prepared by the Paal-Knorr's method, which is well known in the art (scheme 12).

308

SCHEME 12

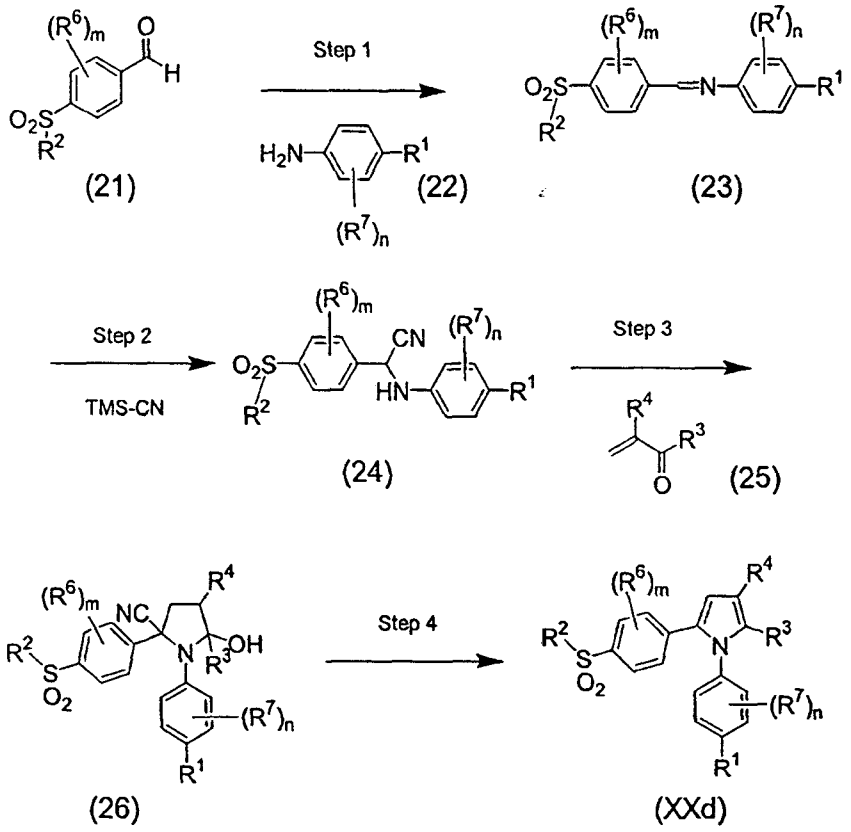


(XXd)

The preparation of suitable 1,4-diketone (19) by the Stetter reaction (for a review on Stetter reaction, *Angew. Chem. , Int. Ed. Engl.* 1976, *15*, 639.) followed by heating with appropriate amines (20) in the Paal-Knorr condensation gives the pyrrole (XXd). The Stetter reaction of substituted benzaldehyde (17) with α,β-unsaturated ketone (18) using the thiazolium salt catalyst in the presence of bases such as triethylamine, diisopropylethylamine and pyridine, gives the 1,4-diketone (19). Suitable solvents for this reaction are methanol, ethanol or isopropanol. The reaction may be carried out at temperatures of about 0 °C to about 120 °C for 15 minutes to 2 days, preferably at temperatures of about 20 °C to about 90 °C for 30 minutes to 1 days. The condensation of 1,4-diketone (19) with arylamine (20) in the presence of an acid catalyst such as 4-toluenesulfonic acid gives the pyrrole (Id). Suitable solvents for this condensation step are e.g., toluene, xylene or benzene. A compound of (XXd) wherein R^2 is amino can be prepared by using a compound of (XXd) wherein R^2 is methyl, for example by the Huang method (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

Alternatively, the pyrrole (XXd) can be prepared as shown in Scheme V.

SCHEME 13



(21) (22) (23) (24) (25) (26) (XXd)

In step 1, an aldimine (23) can be prepared by the dehydration condensation of a benzaldehyde (21) with an aniline (22) in an inert solvent. The reaction is normally and preferably effected in the presence of a solvent. Examples of suitable solvents include aliphatic hydrocarbons such as hexane and heptane; aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; alcohol such as methanol, ethanol and isopropanol. Among these solvents, the alcohol would be preferable. This reaction can be carried out at a temperature of from 5 °C to 200 °C, preferably from room temperature to 150 °C for from 10 minutes to 20 hours, more preferably from 1 hour to 15 hours.

In step 2, an anilinonitrile (24) can be prepared by an addition of hydrogen cyanide to the aldimine (23), prepared as described in step 1. The reaction may be carried out by reacting the aldimine (23) with trimethylsilyl cyanide (TMS-CN) in the presence of a Lewis acid, for example, aluminium chloride, tin chloride and zinc chloride in an inert solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, and methylene chloride, preferably diethyl ether and tetrahydrofuran. This reaction can be carried out at a temperature of from 5 °C to 200 °C, preferably from room temperature to 150 °C for from 10 minutes to 50 hours, more preferably from 1 hour to 20 hours.

310

In step 3 and 4, the pyrrole (XXd) can be prepared by reacting the anilinonitrile (24), prepared as described in step 2, with an α,β-unsaturated aldehyde or ketone (25) to obtain a pyrrolidine compound (26), which can be then dehydrated and dehydrogencyanated.

In step 3, the reaction may be carried out by reacting the anilinonitrile (24) with an α,β-unsaturated aldehyde or ketone (25) in the presence of a base, such as lithium amide, sodium amide, potassium amide, lithium bis(trimethylsilyl) amide, and sodium methoxide, preferably lithium bis(trimethylsilyl) amide in an inert solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, and methylene chloride, preferably diethyl ether and tetrahydrofuran. This reaction can be carried out at a temperature of from -78 °C to 100 °C, preferably from -78 °C to room temperature for from 10 minutes to 30 hours, preferably from 1 hour to 15 hours.

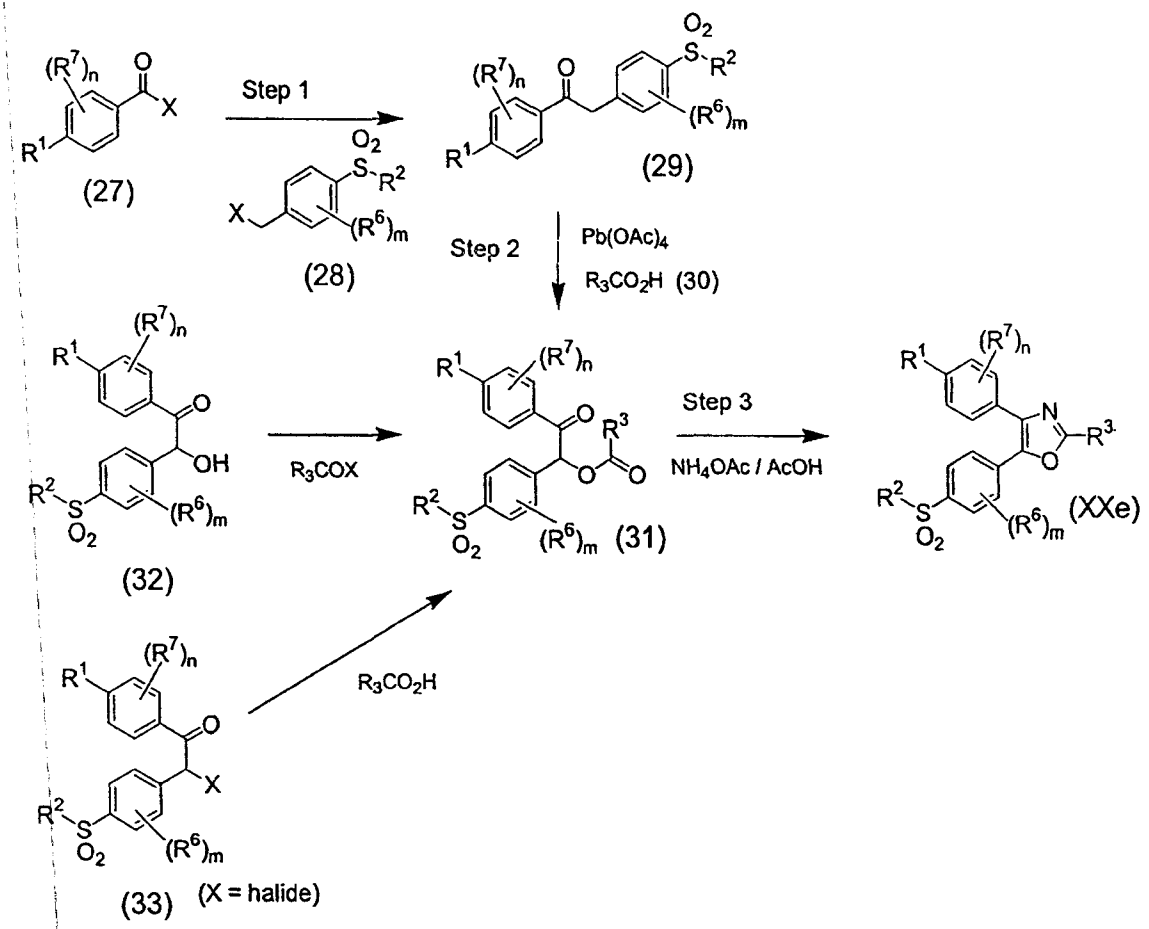
In step 4, the pyrroles (XXd) can be prepared by the dehydration and dehydrogencyanation of the pyrrolidine compound (26). This may be achieved by heating the crude product obtained by evaporation of the solvent from the product of step 3, or by heating the crude material obtained by the extraction, at a temperature of from 80 °C to 250 °C, in the presence or absence of a solvent after completion of the reaction of step 3. Suitable solvent would be toluene, xylene, diglyme, diphenyl ether, dimethylformamide or the like.

Oxazole:

Oxazole (XXe) can be prepared according to the following procedures of Scheme 14.

SCHEME 14

311



In step 1, the ketone (29) can be prepared by the reaction of acid halide (27) with 4-sulfonylbenzyl halide (preferably X=Cl or Br) (28) in the presence of metal such as zinc and magnesium, preferably zinc, in an inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane, dioxane, diethyl ether, tetrahydrofuran, methylene chloride, benzene, and toluene at a temperature of from 0°C to 150 °C, preferably from room temperature to 50 °C for from 10 minutes to 30 hours, preferably from 1 hour to 15 hours. Suitable catalyst e.g., tetrakis(triphenylphosphine)palladium can be used in this reaction. In step 2, the α-carbonyloxy ketone (31) can be prepared by the reaction of ketone (29), prepared as described above, with an appropriate carboxylic acid (30) in the presence of lead (IV) acetate and manganese (III) acetate in the presence or absence of a solvent, but when a solvent is used, suitable solvent would be benzene, toluene and xylene. This reaction can be carried out at a temperature of from room temperature to 150 °C, preferably from 50 °C to 120 °C for from 10 minutes to 30 hours, more preferably from 1 hour to 15 hours.

The oxazole (XXe) can be prepared by heating the α-carbonyloxy ketone (31) in a lower alkylcarboxylic acid such as acetic acid, formic acid and propionic acid in the presence

of ammonium acetate, ammonium formate and ammonium carbonate, preferably ammonium acetate.

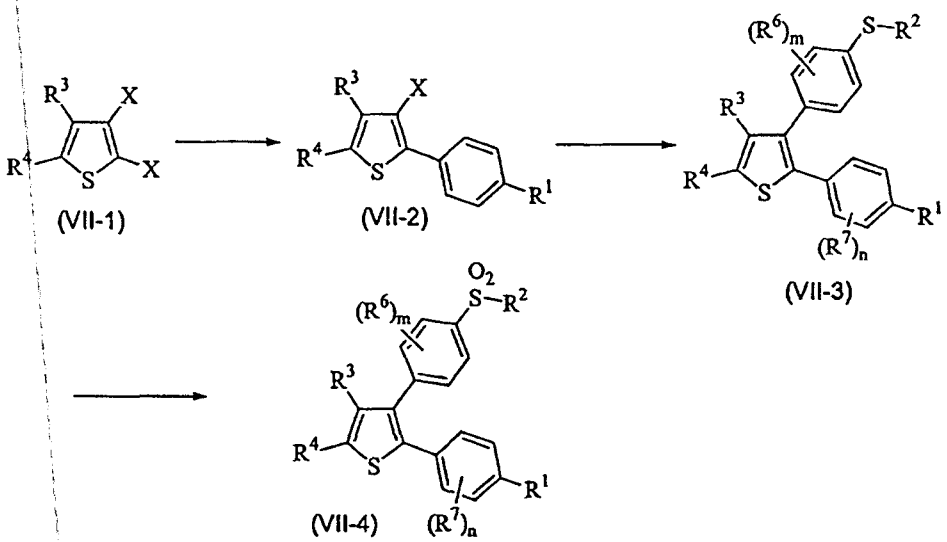
Alternatively, the α-carbonyloxy ketone (31) can be prepared from the corresponding α-hydroxy ketone (32) or α-halo ketone (33) by reacting with an appropriate acid halide or carboxylic acid in the presence of a base such as pyridine and triethylamine in an inert solvent such as methylene chloride and chloroform at a temperature of -10 °C to 100 °C. The corresponding α-hydroxy ketone (32) or α-halo ketone (33) can be prepared by oxidation of the ketone (29) by using iodobenzene diacetate, or by halogenation of the ketone by using bromine, chlorine, and *N*-bromosuccineimide in the presence of an inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane, dioxane, diethyl ether, tetrahydrofuran, benzene and toluene. A compound of (XXe) wherein R^2 is amino can be prepared by using a compoud of (XXe) wherein R^2 is methyl, for example by the Huang method (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

The regioisomeric oxazole can be prepared from the corresponding sulfonylbenzoic acid halide and benzyl halide.

Thiophene:

Thiophene analogs can be prepared as shown in scheme 15.

SCHEME 15



The Suzuki coupling of 2,3-dihalothiophene (VII-1) with 4-(aryl or heteroaryl)phenylboronic acid, followed by the second coupling with 4-(R^2-thio)phenylboronic acid provides 2-[4-(aryl or heteroaryl)phenyl]-3-[4-(methylthio)phenyl]thiophene. The obtained thiophene (VII-3) may be oxidated by the methods known in the art to give the methylsulfonyl analogs (VII-4).

313

Alternatively, the other arylmetal reagents such as aryl Grignard reagent, arylzinc reagent, aryltin reagent, or arylsilyl reagent instead of arylboronic acid can be used in this reaction.

The reaction of arylboronic acid with 2,3-dihalothiophene may be carried out in a solvent such as benzene, toluene, dimethoxyethane, dimethylformamide, preferably dimethoxyethane, typically in the presence of a base such as pottasium hydroxide, thallium hydroxide, triethylamine, sodium bicarbonate, or a combination of water and alone solvent preferably water and dimethoxyethane. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Suzuki reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and dichloro bis(triphenylphosphine)palladium). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 60 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours..

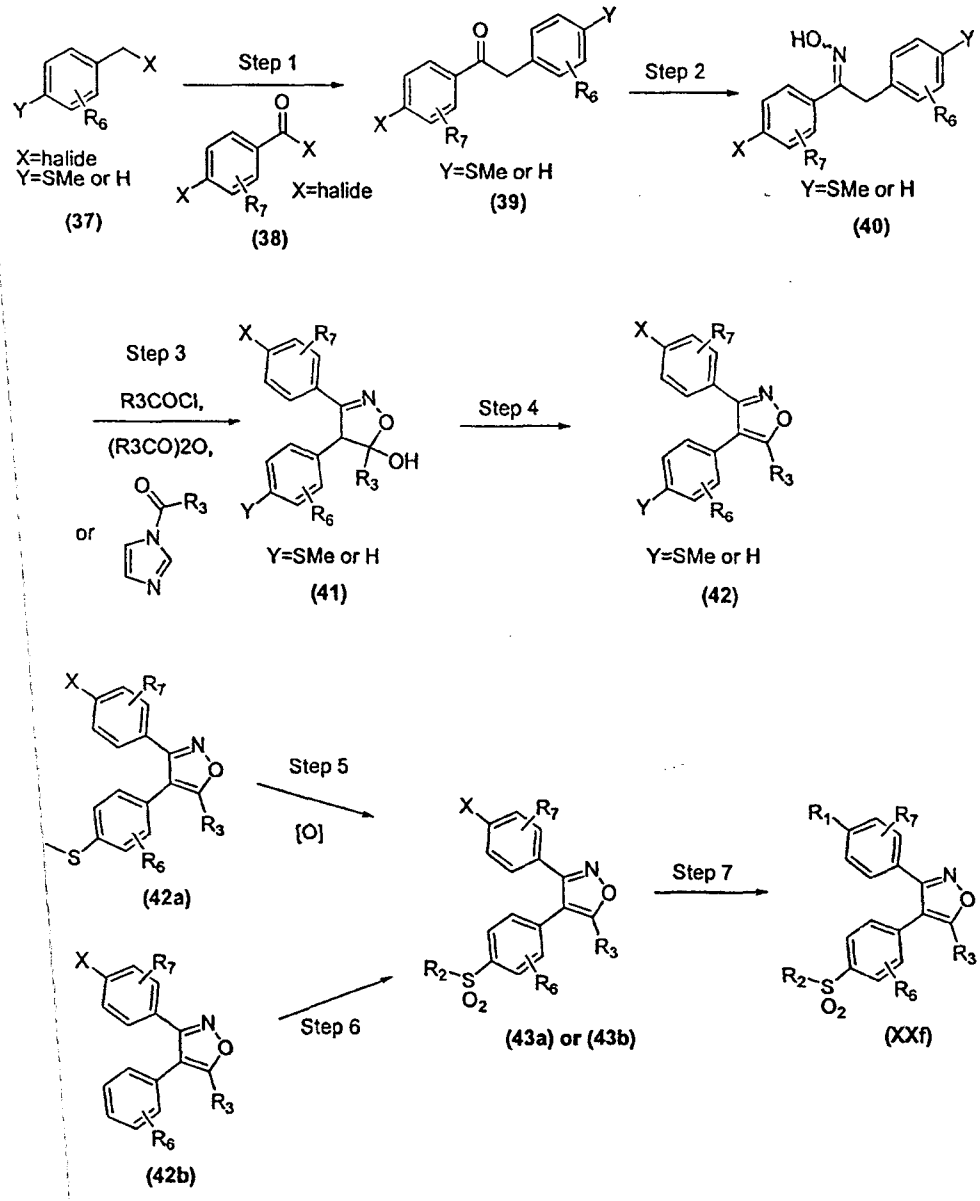
Isoxazoles:

When A is an isoxazole ring, the isoxazole derivatives (XXf), (XXg), and (XXg') can be prepared from appropriate oximes (40) and (47) as shown in schemes 16 and 17.

3,4-Diphenylisoxazoles;

Synthesis of 3,4-diphenylisoxazole is shown in scheme 16.

SCHEME 16



In step 1, the ketone (39) can be prepared from the benzyl halide (37) and the acid halide (38), according to the procedure described in step 1 in oxazole synthesis (Scheme 14).

In step 2, the oxime (40) can be obtained by treatment of the ketone (39) with hydroxylamine hydrochloride in the presence of base such as sodium acetate, in an inert solvent such as water, methanol, ethanol, i-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether, or a miture of the above described solvents, preferably a mixture of water and ethanol. This reaction can be carried out at a temperature of from 0°C to reflux temperature, preferably from 50°C to reflux temperature for from 15 minutes to 24 hours, preferably from 1 hour to 15 hours.

315

In step 3, the 4,5-dihydroisoxazole (41) can be prepared via C-acylation of the oxime (40), followed by spontaneous cyclization. This reaction may be carried out by reacting the oxime (40) with an acyl halide, acid anhydride, N-acylimidazole, and carboxamide, in the presence of base such as lithium amide, sodium amide, potassium amide, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, and potassium bis(trimethylsilyl)amide, preferably lithium diisopropylamide, in an inert solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, benzene, and methylene chloride, preferably diethyl ether and tetrahydrofuran, at a temperature of from –78°C to 100°C, preferably –78°C to room temperature for from 10 minutes to 30 hours, preferably from 30 minutes to 15 hours.

In step 4, the isoxazole (42) can be obtained by dehydration of the dihydroisoxazole (41) using acid. This may be achieved by heating the dihydroisoxazole (41) with acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic aicd, p-toluenesulfonic acid, and polyphosphoric acid, in an inert sovlent such as methanol, ethanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, benznen, toluene, xylene, diglyme, dimethylforamide, dimethylsulfoxide or the like, at a temperature of from 40°C to reflux temperature, preferably 50°C to 100°C, for from 10 minutes to 30 hours, preferably 30 miutes to 15 hours.

In step 5, the sulfone (43a) can be prepared by oxidation of the sulfide (42a). This reaction may be carried out with an oxidant such as mCPBA, peracetic acid, hydrogen peroxide, and oxone®, in an inert solvent such as chloroform, tetrachlorocarbon, dichloromethane, acetic acid, preferably dichloromethane, at a temperature of from –20°C to reflux temperature, preferably 0°C to 50°C, for from 15 minutes to 30 hours, preferably 30 minutes to 15 hours.

In step 6, the sulfonamide (43b) can be prepared by after reacting the isoxazole (42b) with chlorosulfonic acid at a temperature of from –78°C to 100°C, preferably –78°C to 70°C, for from 15 minutes to 30 hours, preferably 30 minutes to 15 hours, pouring the reaction mixture into a mixture of ice and concentrated ammonia.

In step 7, the isoxazole (XXf) can be obtained via the cross coupling reaction of the isoxazole (43), as described hereinafter.

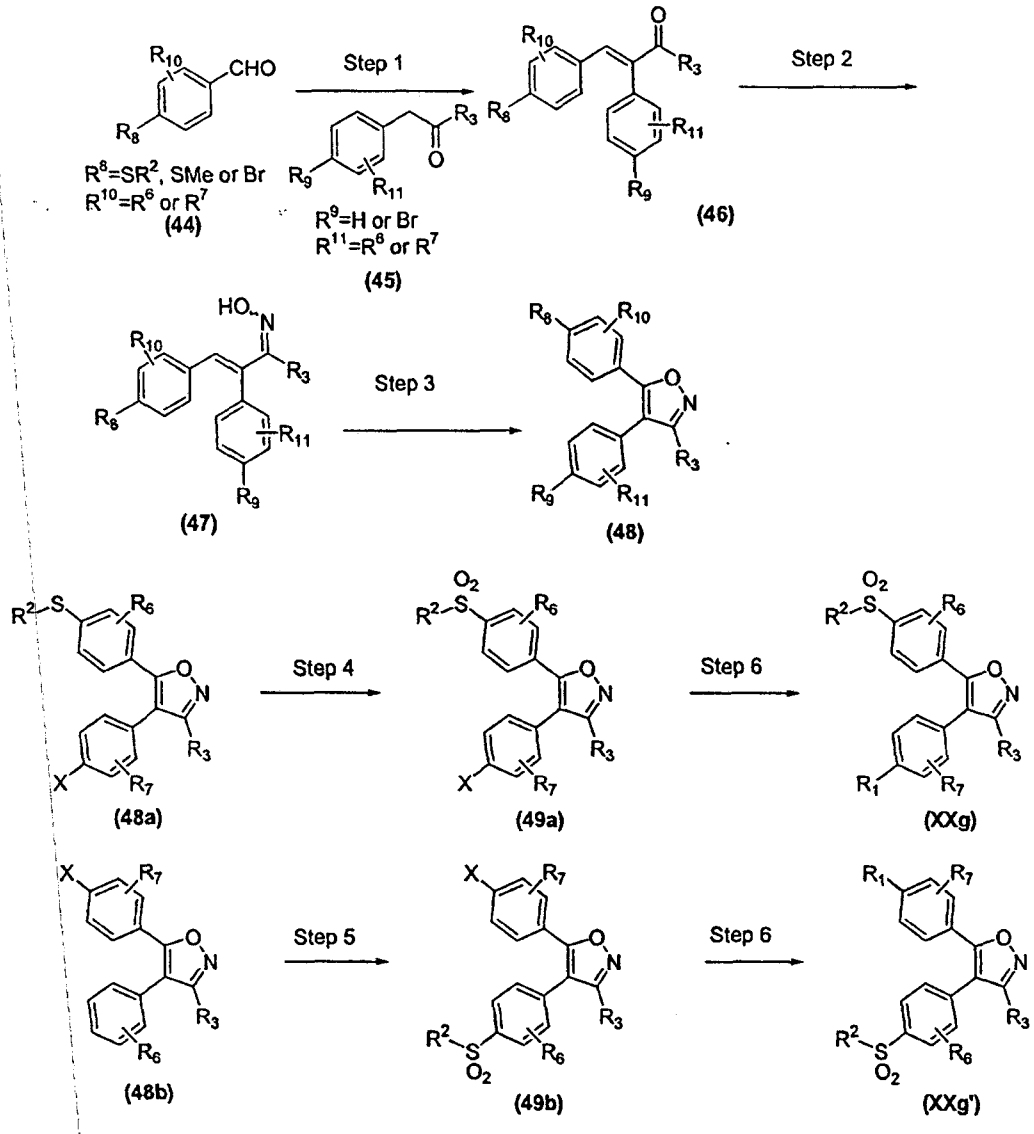
The regioisomeric isoxazole can be prepared from the corresponding 4-methylthiobenzoyl halide and 4-bromobenzyl halide.

4,5-Diphenylisoxazoles;

Synthesis of 4,5-diphenylisoxazole is shown in scheme 17.

SCHEME 17

316



In step 1, the α,β-unsaturated ketone (46) can be prepared by aldol reaction of the benzaldehyde (44) with the ketone (45), followed by β-elimination, in the presence of base, such as potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydride, potassium hydride, lithium amide, sodium amide, potassium amide, litium diisoprppylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, piperidine, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably piperidine, in an inert solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, benzene, toluene, xylene, and dimethyl sulfoxide, preferably benzene and toulene. This reaction may be carried out at a temperature of from -78°C to reflux temperature, preferably room

temperature to reflux temperature, for from 15 minutes to 50 hours, preferably 1 hour to 30 hours.

In step 2, the oxime (47) can be obtained from the ketone (46) according to the procedure described in step 2 in 3,4-diphenylisoxazole section.

In step 3, the isoxazole (48) can be prepared by treating the oxime (47) with a mixture of iodine and potassium iodide in the presence of base such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, DBU, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, and their aqueous solution, in an appropriate solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, dimethyl sulfoxide, and N,N-dimethylforamide, preferably tetrahydrofuran. This reaction may be carried out at a temperature of from 0°C to reflux, preferably room temperature to reflux temperature, for from 15 minutes to 30 hours, preferably 30 minutes to 15 hours.

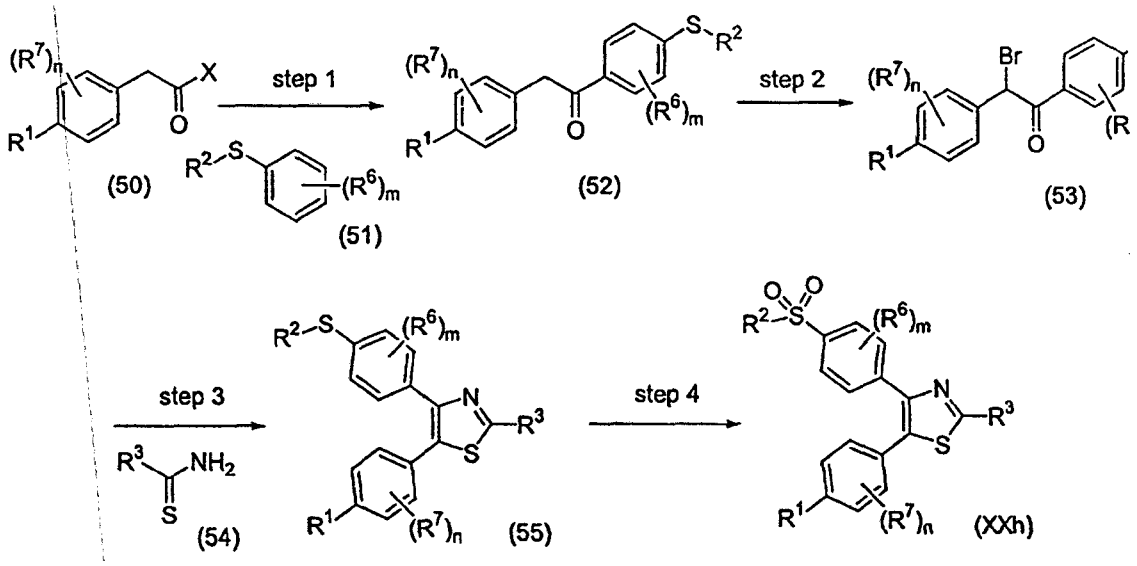
In step 4, the sulfone (49a) can be obtained from the sulfide (48a), according to the procedure described in step 5 in 3,4-diphenylisoxazole section.

In step 5, the sulfonamide (49b) can be obtained from the isoxazole (48b), according to the procedure described in step 6 in 3,4-diphenylisoxazole section.

In step 6, the isoxazoles (XXg) and (XXg') can be respectively obtained from the isoxazoles (49a) abd (49b) through the cross coupling reaction described hereinafter.

Thiazole:

SCHEME 18



Thiazole can be prepared according to the following procedures of Scheme X. In step 18, the ketone (52) can be prepared by the Friedel Crafts acylation. Acid halide (50)

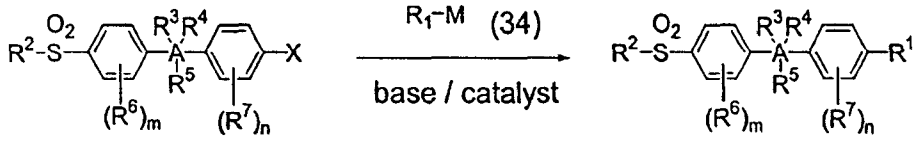
(prferebly X=Cl or Br) is treated with and reacted with R^2-thiobenzene (51) and lewis acid such as aluminum chloride, titanium(IV) chloride, and tin(IV) chloride in an inert solvent such as methylene chloride, chloroform, nitrobenzene, dichlorobenzene, chlorobenzene and carbon disulfide, at a temperature of from 0°C to reflux temperature, preferably from room temperature to 50°C for from 10 minutes to 30 hours, preferebly from 1 hour to 20 hours. In step 2, the α-bromoketone (53) can be prepared by the reaction of ketone (52) with bromine in an inert solvent such as acetic acid, methylene chloride, chloroform, carbontetrachloride, dioxane, diethyl ether. This reaction can be carried out at a temperature of from room temperature to 150 °C, preferably from 0°C to 100°C for from 10 minutes to 30 hourrs, preferably from 1 hour to 5 hours. In step 3, the thiazole ring can be prepared by the reaction of α-bromoketone (53) with the thioamide (54) in an inert solvent such as ethanol, methanol, dioxane, toluene, at a temperature of from 0°C to reflux temperature, preferably from 50°C to reflux temperature, for from 10 minutes to 30 hours, preferebly 1 hour to 20 hours. In step 4, Sulfonylbenzene (XXh) can be prepared by the oxidation of sulfide compound (55). This reaction may be carried out with an oxidizing agent such as mCPBA, peracetic acid, hydrogen peroxide and oxone®, preferably mCPBA, in an inert solvent such as tetrachlorocarbon, dichloromethane, chloroform, and acetic acid at a temperature of from –20°C to reflux temperature, preferably 0°C to 50°C, for from 10 minutes to 30 hours, preferebly from 1 hour to 20 hours.

The compounds of formula (XX) wherein A is other than the above-mentioned heterocyclic or carbocyclic, can be prepared according to the known methods.

2) Synthesis of Compound (XX) by Cross Coupling Reaction.

The compounds of formula (XX) can be synthesized by using the method of Kharash, Negishi, Stille, or Suzuki et. al., which are well known in the art. In general, biaryl compounds are synthesized by a number of catalytic cross-coupling reactions from arylhalides or triflates and arylmetal reagents, [for example, Grignard reagent (the so-called Kharasch reaction), arylzinc reagent (the so-called Negishi reaction), aryltin reagent (the so-called stille reaction), arylboron reagent (the so-called Suzuki reaction), arylsilyl reagent, etc. (review article showed be cited here ; S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54* , 263-303]. These methods can be applicable to the preparation of compound (XX). The compound (XX) can be prepared from corresponding aryl halides or triflates (XXI) and aryl metal reagent (34), as shown in scheme 19.

SCHEME XI



(XXI) (XX)

(wherein X is halide or triflate, and M is boronic acid, boronic ester, zinc halide, magnesium halide, or trialkyl tin groups)

The reaction of aryl or heteroarylboronic acid (34) with an arylhalide or triflate (XXI) may be carried out in a solvent such as benzene, toluene, dimethoxyethane, dimethylformamide, preferably dimethoxyethane, typically in the presence of a base such as pottasium hydroxide, thallium hydroxide, triethylamine, sodium bicarbonate, or a combination of water and alone solvent preferably water and dimethoxyethane. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Suzuki reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and dichloro bis(triphenylphosphine)palladium). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 60 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

The reaction of aryl or heteroarylzinchalide (34) with an arylhalide or triflate (II) may be carried out in a solvent such as tetrahydrofuran, diethylether and dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Negishi reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, tetrakis(triphenylphosphine)nickel, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, / n-BuLi, dichlorobis(1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium and dichlorobis(1,4-bis(diphenylphosphino)butane)palladium,). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 20 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

The reaction of aryl or heteroaryltin reagent (34) with an arylhalide or triflate (II) may be carried out in a solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, benzene, toluene and dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, if necessary, a salt such as lithium chloride, ammonium hydroxide, copper(I) bromide, is used. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Stille reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 20 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

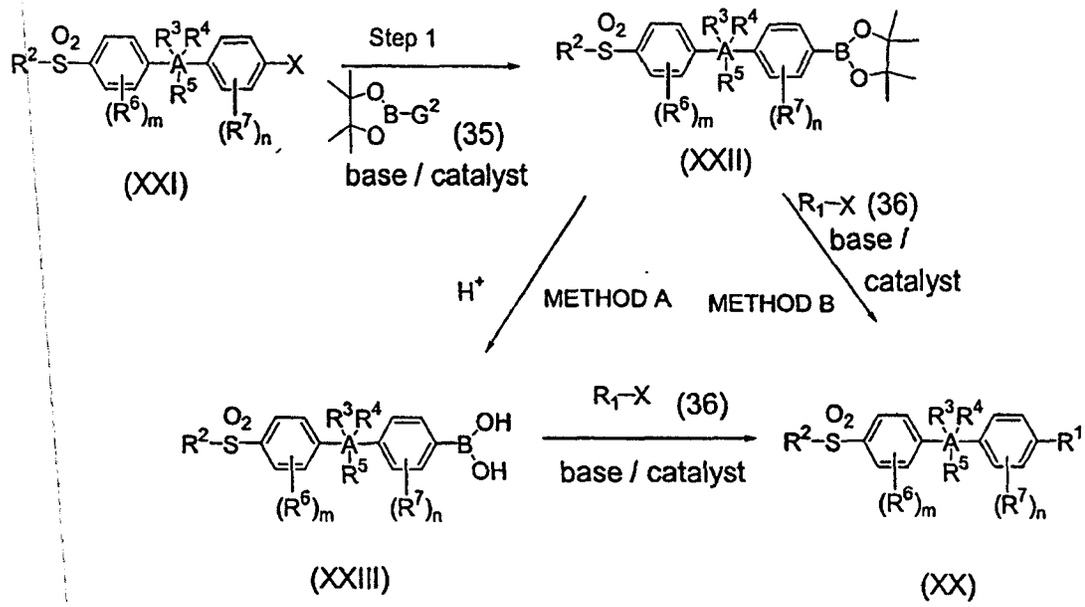
The reaction of aryl or hetero aryl Grignard reagent (34) with an arylhalide or triflate (XXI) may be carried out in a solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, benzene, toluene

320

and dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran, 1,4-dioxane. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Kharasch reaction (for example, dichlorobis(triphenylphosphine)nickel, dichlorobis(1,4-bis(diphenylphosphino)butane)nickel and dichlorobis(1,2-bis(diphenylphosphino)ethane)nickel,). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 20 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

As apparent to one skilled in the art, the compound (I) can be obtained from a reaction of the compound (XXII) or (XXIII), and the compound (36) as shown in scheme 20,

SCHEME XII



In step 1, the reaction of aryl halide (XXI) and boron reagent (35) (G^2 is H or $B(C_{1-4}$ alkyl)$_2$) in an appropriate solvent such as dimethoxyethane and tetrahydrofuran in the presence of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium and a base such as potassium acetate, triethylamine, at heating condition (ex., 80 °C to 100 °C) for 2 hours to 20 hours, gives boronic acid ester product (III).

The boronic acid ester (XXII) can be hydrolyzed by an acid catalyst such as 4-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, or mineral acids (such as hydrochloric acid) in a solvent such as tetrahydrofuranetoluene, diethylether, benzene, or a combination of water and alone solvent to form the boronic acid (XXIII).

The biaryl compound (XX) can be prepared from boronic acid ester (XXII) or boronic acid (XXIII) and arylhalides or triflates (36) in the presence of a catalyst such as

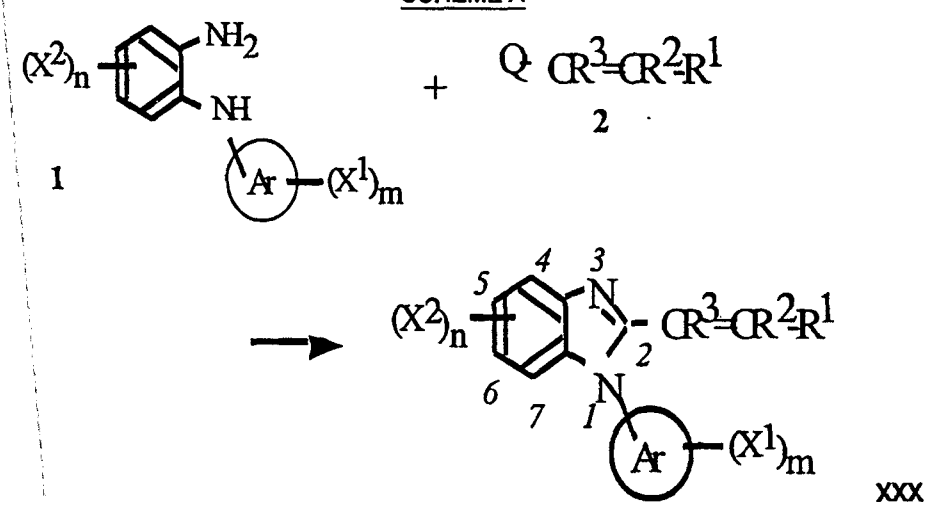
321

tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium and a base such as pottasium phosphate, triethylamine, sodium bicarbonate and sodium carbonate, at heating condition (ex., 60 °C to 150 °C) for 2 hours to 20 hours. Suitable solvents for this coupling reaction are for example benzene, toluene, dimethoxyethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, or a combination of water and alone solvent, preferably water and dimethoxyethane. The starting material (XXI), wherein X is halide or triflate can be prepared according to the methods as described in general synthesis 1), as apparent to one skilled in the art.

The starting materials in the aforementioned general syntheses may be obtained by conventional methods known to those skilled in the art. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting examples which are provided for the purpose of illustration only. Alternatively, requisite starting materials may be obtained by analogous procedures, or modifications thereof, to those described hereinafter.

A compound of formula (XXX) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described in Schemes A-F are illustrative of the invention in which, unless otherwise stated, Ar, R^1, R^2, R^3 ,X^1,X^2, m and n are as defined herein before. For the synthesis of compounds of related-structure to compounds of the present invention, see "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" in *Heterocyclic Compounds*, Vol. 40, Preson, P. N. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1981.

SCHEME A

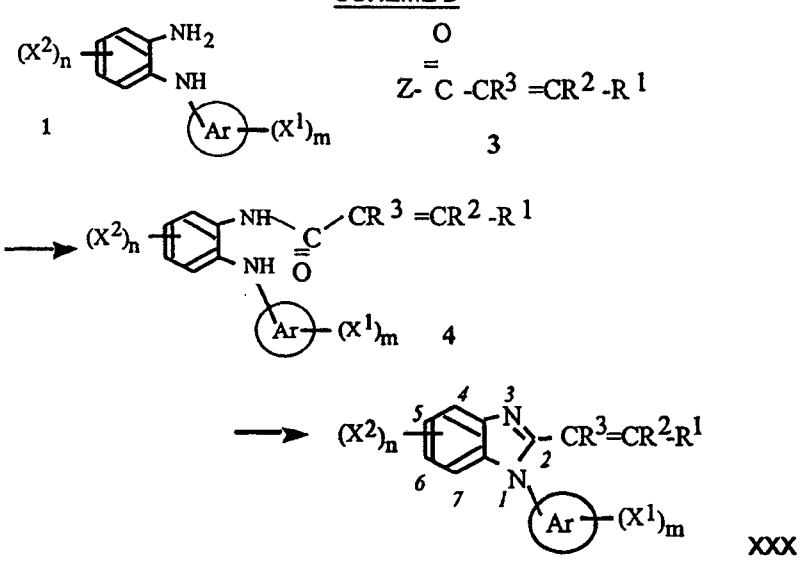


For example, the compound of formula XXX may be prepared according to the reaction outlined in Scheme A. In the instant example, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 2 wherein the group Q is defined such that

322

the compound of formula 2 is, but not limited to, a carboxylic acid, a carboxylic acid ester, a carboxamide, a carboxylic acid anhydride, a carboxylic acid chloride, an orthoester, an imino ether or a carboxaldehyde. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane and the like. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, *p*-toluenesulfonic acid, zinc (II) chloride and the like. When a compound of formula 2 is carboxaldehyde, the reaction may be conducted in the presence of an oxidant such as cupric acetate, chloranil, and the like. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 °C to 250 °C, more preferably 10 °C to 200 °C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 °C) to 200 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from 1 minute to several days, preferably from 20 minutes to 1 day. Alternatively, the reaction may be conducted in a sealed tube or an autoclave at medium to high pressure to accelerate it, preferably in the range of 2 to 150 kg/cm^2.

SCHEME B

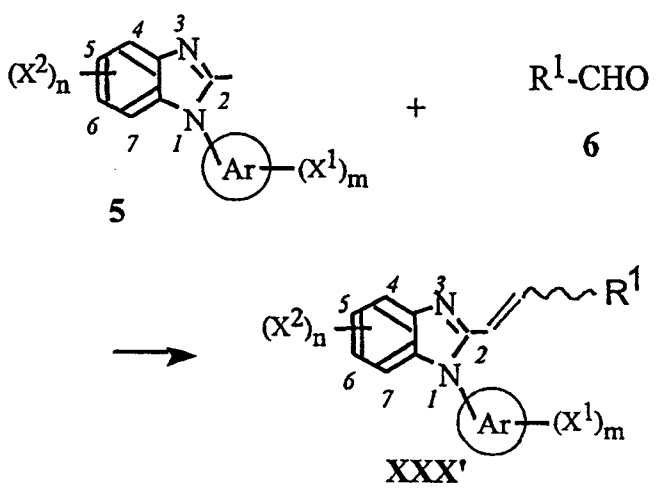


Alternatively, the compounds of formula XXX may be prepared by a two step procedure from phenylenediamine compounds of formula 1 via the (*N*-acylamino)phenylamine compounds of formula 4 as shown in Scheme B. In the first step, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 3, wherein Z is selected from halo, -OH, -OR (R is C_1-C_4 alkyl), -NH_2 or -OC(O)CR^2=CR^3-R^1, by conventional methods known to those skilled in the art to form amides of formula 4. For

example, when a compound of formula 3 is carboxylic acid (i.e., Z is OH), the reaction is preferably conducted in the presence of a coupling reagent such as 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), carbonyldiimidazole, cyanophosphonic acid diethyl ester or the like. Preferred reaction-inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran and pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 °C to 250 °C, more preferably 10 °C to 200 °C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 °C) to 200 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed.

In the next step, the compounds of formula XXX are provided by cyclization of the compounds of formula 4. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane and ethanol. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as of hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, thionyl chloride and *p*-toluenesulfonic acid. Alternatively, the cyclization reaction may be performed under Mitsunobu-type reaction conditions, for example, in the presence of triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate (DEAD). Reaction temperatures are preferably in the range of -40 °C to 250 °C, more preferably 10 °C to 200 °C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 °C) to 200 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from 1 minute to several days, preferably from 20 minutes to 1 day.

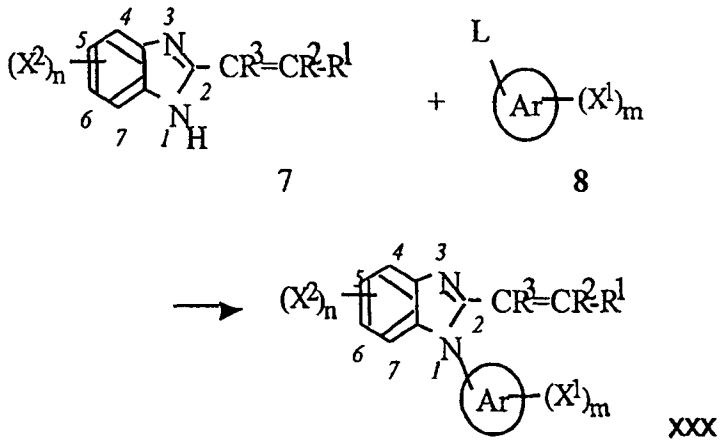
SCHEME C



In another embodiment, the compounds of formula XXX' may be prepared as shown in Scheme C. Thus, 2-methylbenzimidazole compounds of formula 5 are reacted with aldehydes of formula 6 in the presence or absence of base (Sanfilippo, P. J.; Urbanski, M.; Press, J. B.; Hajos, Z. G.; Shriver, D. A.; Scott, C. K. *J. Med. Chem.*, 1988, *31*, 1778). When the said reaction is conducted in the absence of base, the reaction is preferably performed in a sealed tube or an autoclave at medium to high pressure, preferably in the range of 2 to 150 kg/cm^2. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, nitrobenzene, acetic acid, acetic anhydride. Reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of room temperature (e.g., 25°C) to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from 1 minute to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times if necessary can be employed. When the said reaction is conducted in the presence of base, reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of –80°C to room temperature(e.g., 25°C), but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, THF, benzene, toluene, xylene. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, piperidine or dimethylaminopyridine, or an alkyl lithium such as *n*-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, *tert*-butyl lithium, methyl lithium or lithium diisopropylamide.

SCHEME D

325



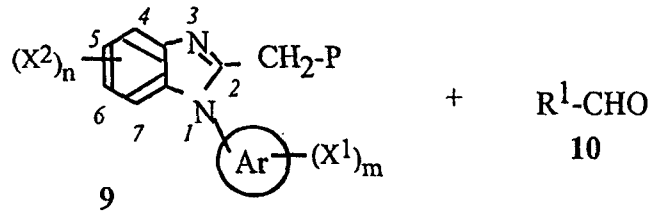
7 8

XXX

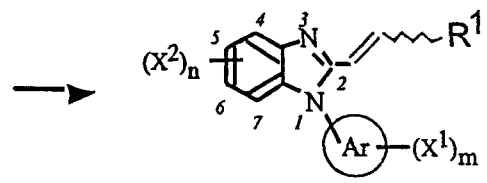
The compounds of formula XXX may also be prepared by reacting a compound of formula 7 with a compound of formula 8 according to the procedure outlined in Scheme D. In Scheme D, the compound of formula 7 may be synthesized by any of the methods described in Schemes A to C herein before. The group L of the compounds of formula 8 is a selected from a suitable displaceable group, for example, a halo or sulfonyloxy group such as fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy or *p*-toluenesulfonyloxy group, all readily accessible by conventional methods known to those skilled in the art. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or in the presence of an organic base an amine such as, but not limited to, triethylamine, diisopropylethylamine diisopropylamine, or dimethylaminopyridine. Preferred reaction-inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide (DMSO), dioxane, tetrahydrofuran and pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 ∞C to 200 ∞C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 ∞C)to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from 1 minute to several days, preferably from 30 minutes to 5 days. Conveniently, the reaction may be conducted in the presence of a suitable catalyst, for example, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), dichloro bis(triphenylphosphine)palladium (II), copper (0), cuprous oxide, cuprous iodide, cuprous bromide or cuprous chloride.

SCHEME E

326

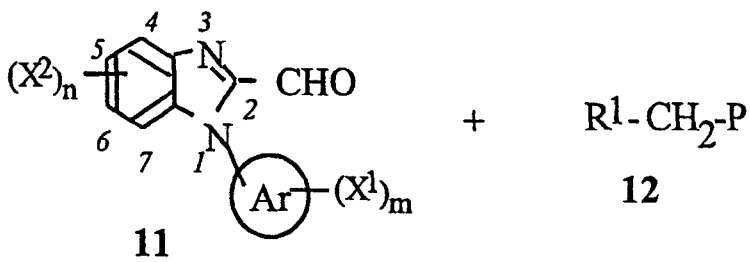


9 + R^1-CHO 10

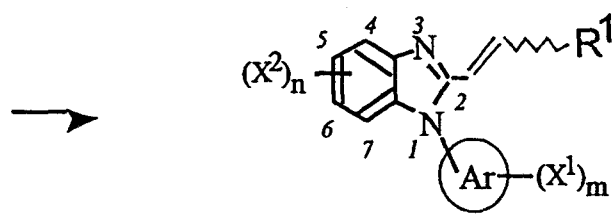


XXX

SCHEME F



11 + R^1-CH_2-P 12



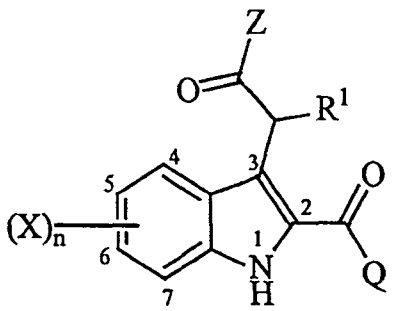
XXX

Alternatively, the compounds of formula I may be prepared by the reaction of a suitable aldehyde with a suitable phosphonium (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* 1989, *89*, 863) or a dialkyl phosphonate salt (Seguineau, ; Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 477) as shown in Schemes E and F, wherein P is a suitable phoshonium or dialkyl phosphonate salt. For appropriate references see DE1939809A.

The starting material of formulae 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12 may be obtained by conventional procedures known to those skilled in the art. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting examples which are provided for the purpose of illustration only. Alternatively, requisite starting materials may be obtained by analogous procedures, or modifications thereof described hereinafter.

327

A compound of general formula (XL) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described hereinafter are illustrative and are not meant to limit the scope of the invention in anyway. Unless otherwise stated, Q, X, Z, R1, and n are as defined above.

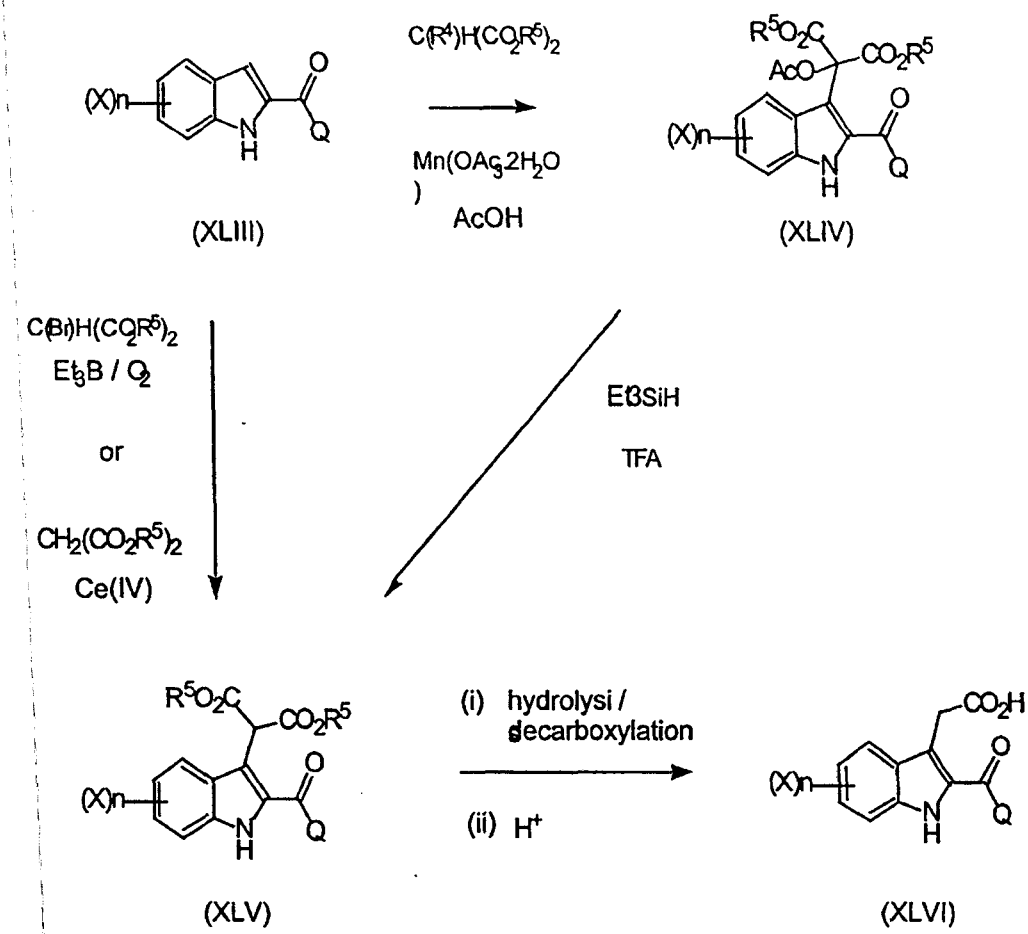


(XL)

SCHEME 21

In one embodiment, for example, a compound of the formula (XLVI) may be prepared according to the reaction sequences depicted in Scheme 21. (Compound (XLVI) corresponds to a compound (XL) wherein R1 is H, and Z is OH.)

328



[R^4 = H or halo] [R^5 = C_{1-6}alkyl]

SCHEME 21

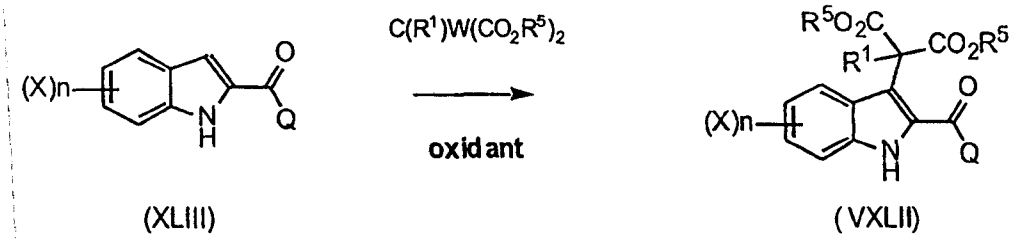
In brief, a compound of formula (XLIII) is subjected to oxidative homolytic malonylation (for leading references see J. M. Muchowski et al; Can. J. Chem., 70, 1838, 1992 and E. Baciocchi et al; J. Org. Chem., 58, 7610, 1993). In one example, a compound of the formula (XLIII) is reacted with a suitable malonyl radical generated from a compound of formula $C(R^4)H(CO_2R^5)_2$, wherein R^4 is hydrogen or halogen, preferably chloro, and R^5 is C1-6 alkyl, and a manganese(III) agent, preferably manganese (III) triacetate. The manganese(III) agent is usually used in stoichiometric amounts but, alternatively, may be made catalytic by use of a suitable reoxidizing agent such as sodium persulfate, usually in the presence of a co-catalyst such as, a silver(I) salt such as silver nitrate. A preferred reaction solvent is acetic acid; however, acetic acid-acetic anhydride or other protic solvents such as

propionic acid can be used. The reaction is preferably conducted in the presence of sodium acetate or potassium acetate, but, may be conducted in solvent alone. Reaction temperatures are generally in the range of room temperature (e.g., 25°C) to reflux temperature of solvent, preferably 60 to 100°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from one hour to a day, preferably from 4 to 16 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. In the immediate instance, the acetoxy compounds of formula (XLIV) is usually obtained as the major product. Compounds of formula (XLIV) can readily be transformed to compounds of formula (XLV) by reduction with a suitable reducing agent, for example, a trialkylsilane, sodium (dimethylamino)naphtalenide, lithium in liquid ammonia, sodium naphtalenide, preferably triethylsilane in a suitable protic solvent, notably, trifluoroacetic acid. Alternatively, the reaction can be conducted in a reaction inert co-solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane. Reaction temperatures are generally in the range of room temperature to reflux temperature of solvent, preferably 15 to 100 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. Alternatively, a compound of formula (XLV) may be obtained directly from a compound of formula (XLIII) from a malonyl radical generated from (i) a suitable monohalomalonate, preferably, bromomalonate, mediated by aerial oxidation of a trialkylborane such as triethylborane (see B. Giese; In Radicals in organic synthesis: formation of carbon-carbon bonds. Pergamon Press, Oxford. pp. 86-89, 1986, and P. G. Allies and P. B. Brindley; J. Chem. Soc. (B), 1126, 1960) or, (ii) a malonic ester in the presence of a cerium(IV) salt such as cerium (IV) ammonium nitrate (for example, see E. Baciocchi et al; Tetrahedron Lett, 2763, 1986). A compound of formula (XLV) may be readily transformed to a compound of formula (XLVI) by subjection to standard saponification / decarboxylation conditions.

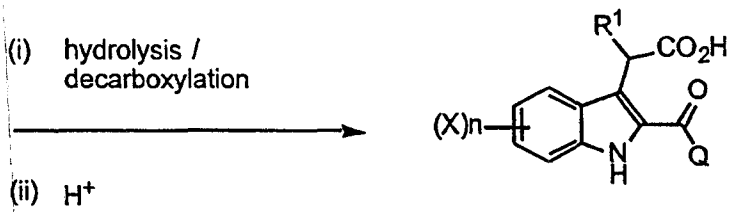
SCHEME 22

Alternatively, as depicted in Scheme 22, a compound of the formula (XLVIII) (a compound (XL) wherein Z is OH), wherein R1 is C1-4 alkyl, may be prepared in an analogous manner to that of a compound of formula (XLVI) employing appropriate reaction conditions as described by illustration herein above from a suitable monoalkylmalonate, wherein R1 is C1-4 alkyl, W is hydrogen or a halogen, preferably bromide, and R5 is C1-6 alkyl, from a compound of formula (XLIII).

330



(XLIII) (VXLII)



(XLVIII)

[R^1 is not hydrogen] [W = H or halo] [R^5 = C_{1-6}alkyl]

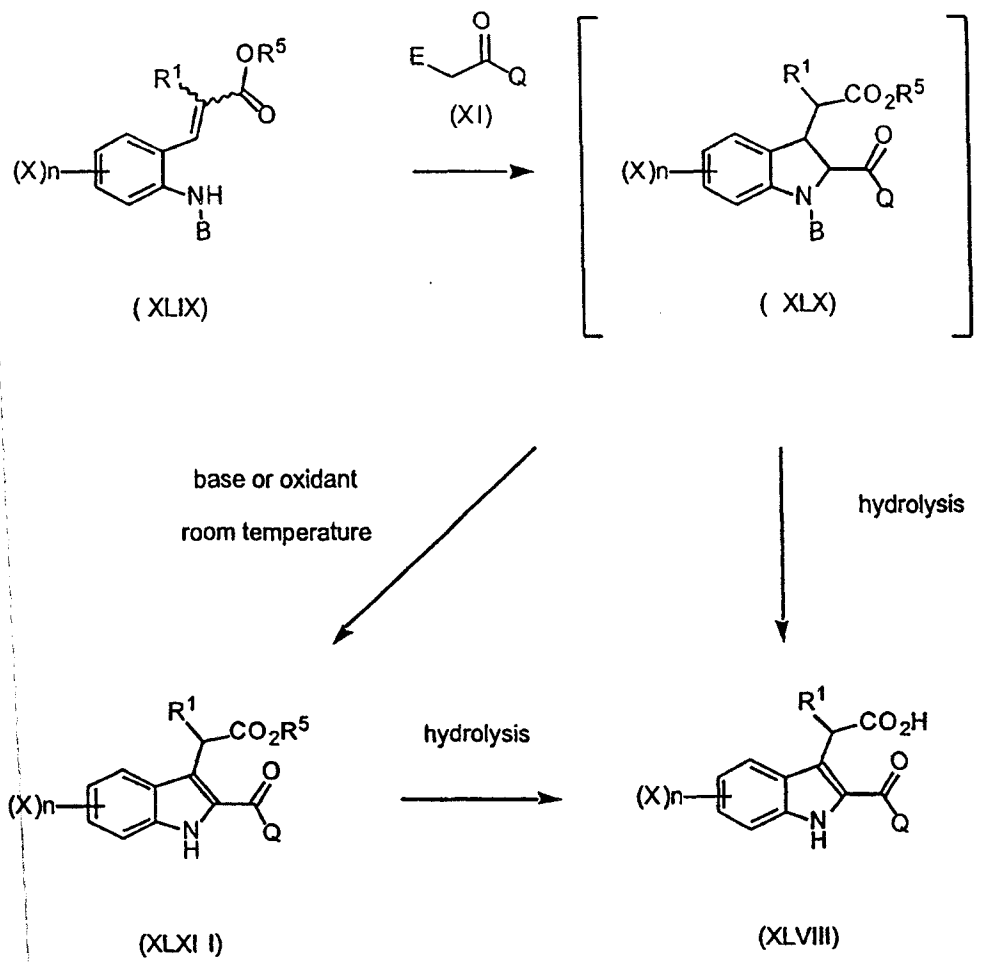
SCHEME 22

In Scheme 22, for example, the oxidant is manganese (III) agent such as manganese (III) triacetate, or Cerium (IV) agent such as ammonium Cerium (IV) nitrate and Cerium (IV) sulfate.

SCHEME 23:

In another embodiment, a compound of formula (XLVIII) is readily accessible from the appropriate 2-aminocinnamic acid ester (XLIX) wherein B is a suitable protecting group, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl, phenylsulfonyl, p-toluenesulfonyl, methanesulfonyl, trifluoromethanesulfonyl, methanesulfonyl or trifluoromethanesulfonyl (preferably phenylsulfonyl, p-toluenesulfonyl, methanesulfonyl or trifluoromethanesulfonyl).

331



[R^5 = C_{1-6}alkyl] [B = a suitable protecting group] [E = halogen]

SCHEME 23

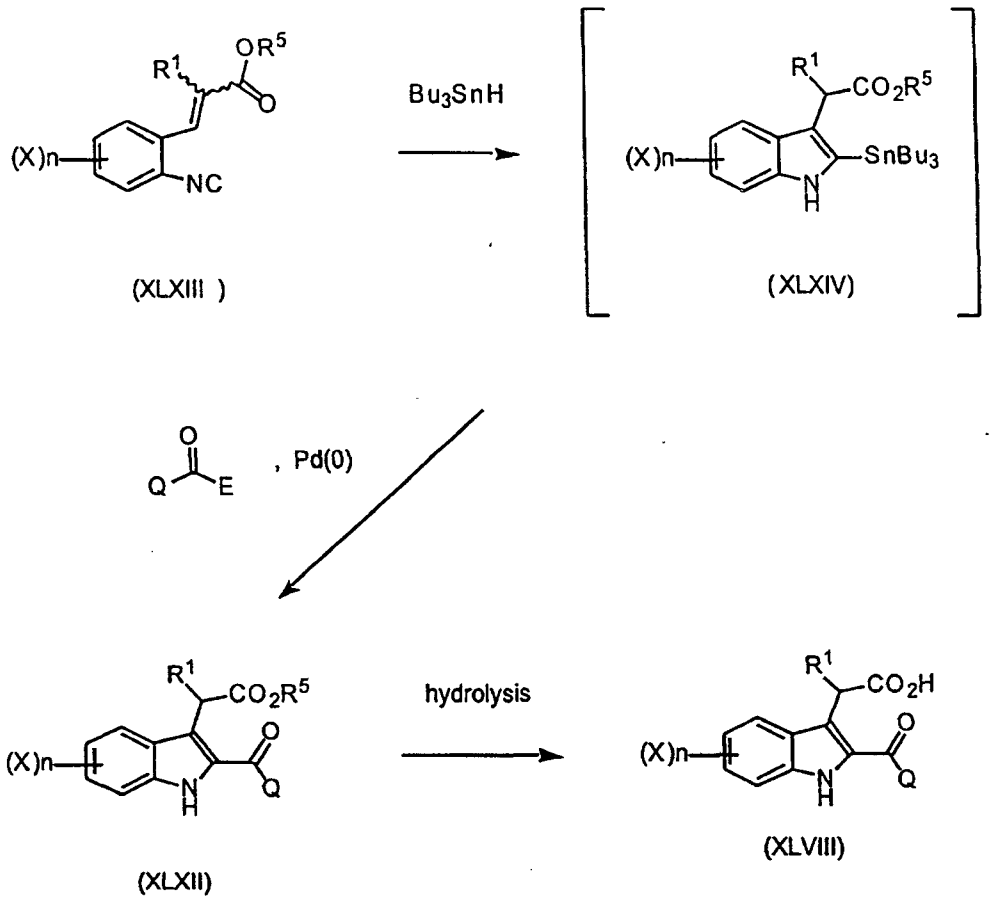
In Scheme 23, the requisite 2-aminocinnamic acid ester (XLIX) is reacted with a compound of formula (XLXI), wherein Q is as defined above and E is halogen, preferably, iodo, bromo or chloro, in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, fluoride or hydride, such as sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydride, potassium fluoride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, methyl ethyl ketone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA), dimethylsulfoxide (DMSO), dioxane or tetrahydrofuran (THF). Reaction temperatures are preferably in the range of -40°C to reflux temperature of solvent (for example 200°C), usually in the range of 0°C to 100°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from

2 minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. When the reaction is, for example, conducted at room temperature (e.g., 25°C) the intermediate indoline (XLX) can be isolated. Reaction at higher temperatures (e.g., 40 to 100°C) can result in formation of indole (XLXII). Usually the intermediate indoline (XLX) is not isolated but either (i) hydrolyzed with commitant formation of the indole ring directly to a compound of formula (XLVIII) under standard conditions known to those skilled in the art, or (ii) transformed to a compound of formula (XLXII) by using a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or cesium carbonate, or an organic base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), pyridine, pyrrolidine, triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, diethylisopropylamine, Hunig's base, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, or the like, or a suitable oxidant such as cerium (IV) ammonium nitrate (CAN), manganese(IV) oxide, manganese(III) triacetate, copper (II) acetate / air, chloranil, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), N-methylmorpholine-N-oxide, or the like (for example, see H. Dumoulin et al; J. Heterocycl. Chem., 32, 1703, 1995; H. Rapoport et al; Tetrahedron Lett., 5053, 1991; P. Martin et al; Helv. Chim. Acta, 77, 111, 1994; Y. Kikugawa et al, J. Chem. Soc. Perkins Trans 1, 7, 1401, 1984; A. Goti et al; Tetrahedron Lett., 6567, 1996; L. S. Liebeskind et al; J. Org. Chem, 61, 2594, 1996). Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, methyl ethyl ketone, acetonitrile, dioxane or tetrahydrofuran (THF). Reaction temperatures are preferably in the range of 0°C to reflux temperature of solvent, usually in the range of 15 to 60°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. A compound of formula (XLXII) may be readily hydrolyzed to a compound of formula (XLVIII) under standard conditions.

SCHEME 24:

In another embodiment, a compound of formula (XLVIII), wherein Q, X, R1 and n are as defined above, may be prepared as illustrated in Scheme 24.

333



[R5 = C1-6alkyl] [E = halo]

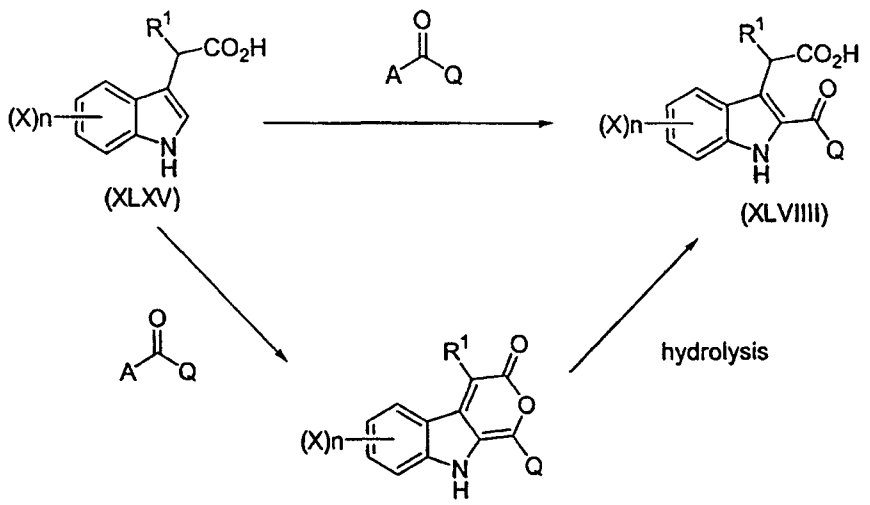
SCHEME 24

For example, treatment of a compound of formula (XLXIII), wherein R1, R5 , X and n are as defined above, with a trialkyltin hydride, e.g., tributyltin hydride usually in the presence of a radical initiator such as, 2,2'-azabisisobutyronitrile (AIBN), affords the intermediate 2-stannylindole (XIV) via an intramolecular radical cyclization as described in J. Am. Chem. Soc., 116, 3127, (1994); T. Fukuyama et al. The intermediate (XLXIV) generated in situ is subsequently treated with an acyl halide, wherein Q and E are as defined above, in the presence of a suitable palladium catalyst according to Stille's procedure (for example see. J. K. Stille et al; J. Am. Chem. Soc., 109, 813, 5478, (1987) and J. Am. Chem. Soc., 106, 4833, (1984)) to afford indole (XLXII) which may be hydrolyzed to a compound of formula (XLVIII) by conventional procedure.

Examples of the palladium catalyst are tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), benzyl(chloro)bis(triphenylphosphine)palladium(II), bis(acetonitrile)dichloropalladium(II).

SCHEME 25:

In another embodiment, a compound of formula (XLVIII), wherein Q, X, R1 and n are as defined above, may be prepared as illustrated in Scheme 25.



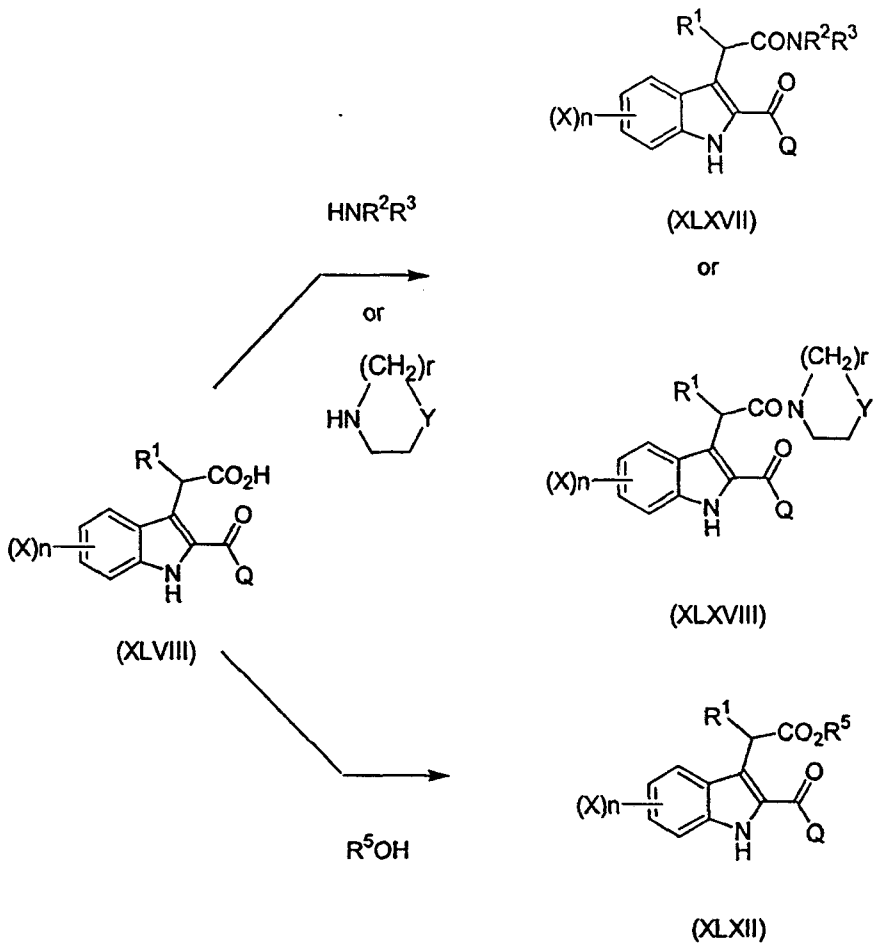
SCHEME 25

For example, treatment of a compound (XLXV), wherein R1, X and n are as defined above, is reacted with a compound of formula Q-C(O)-A affords a compound of formula (XLVIII), or a compound of formula (XLXVI) (for example see U.Pindur et al., Liebigs Ann. Chem., 601 (1991) and C.J.Moody et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 3249 (1988)) which may be hydrolyzed to a compound of formula (XLVIII) by conventional procedure (for example see E.B.Fray et al., Tetrahedron, 49, 439 (1993) and U.Pindur et al., J.Heterocycl.Chem., 29, 145 (1992)). In a compound of formula A-C(O)-Q, A is defined such that the compound of A-C(O)-Q is, for example, an acyl halide, carboxylic acid, carboxylic acid anhydride, a mixed carboxylic sulfonic anhydride, or the like. The reaction may be conducted in the presence or absence of catalyst, preferably in the presence of catalyst such as, boron trifluoride-diethyl ether, tin(IV) chloride, aluminum chloride, ferric chloride, zinc chloride, iodine, iron, or the like. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, diethyl ether, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, carbon disulfide, nitrobenzene or nitromethane. Reaction temperatures are preferably in the range of -78 to 210°C, usually in the range of -10 oC to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed.

Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

SCHEME 26:

Acetic acid compounds of formulae (XLVI) and (XLVIII) as described in the aforementioned schemes may be readily transformed to the corresponding amide, compounds of formulae (XLXVII) and (XLXVIII), or ester, compound of formula (XII), by any conventional method known to those skilled in the art.



[R^5 = C_{1-6}alkyl]

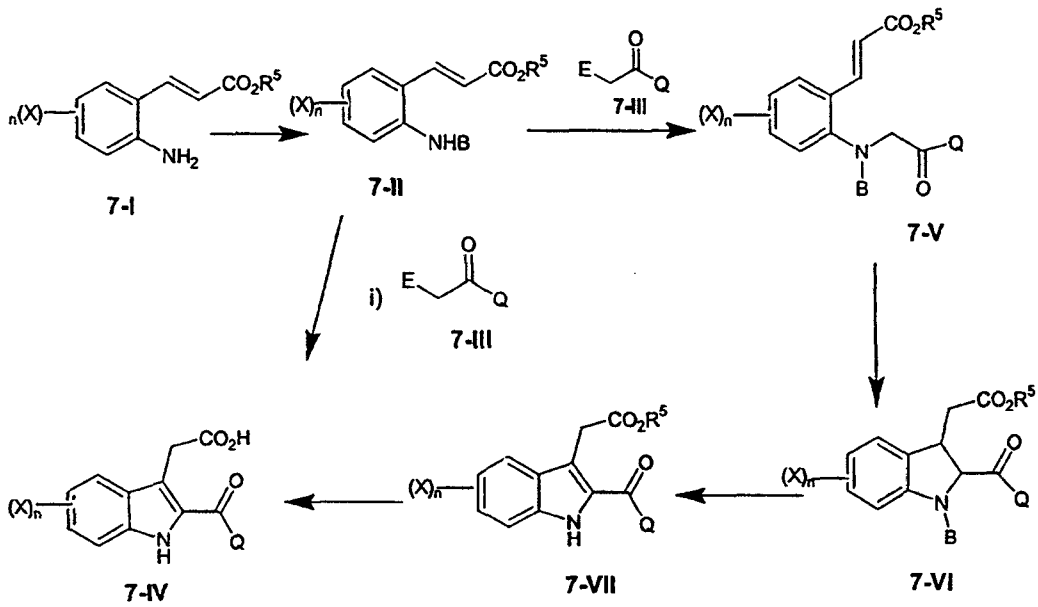
SCHEME 26

As depicted in Scheme 26, compounds of formulae (XLXVII) and (XLXVIII) can be readily prepared by treating the requisite acetic acid compounds of formulae (XLVI) and (XLVIII) with an appropriate amine, wherein R2, R3, Y and r are as described herein before, in the presence of a suitable coupling reagent such as, but not limited to, 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimidazole (DCC),

336

carbonyldiimidazole, diethylphosphorocyanidate (DEPC), or the like. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA), dimethylsulfoxide (DMSO), dioxane, tetrahydrofuran (THF) or pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 to 150°C, usually in the range of 15 oC to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. The compounds of formulae (XLXV) and (XLVIII) can also be readily transformed to the corresponding ester by conventional methods.

SCHEME 27



(wherein B is a suitable protecting group, R5 is C1-6 alkyl, E is halo, Q, X and n is as defined above.)

In Scheme 7, the starting material of formula 7-I may be prepared according to methods familiar to those of ordinary skill in the art, including one or more synthetic procedures described in R. W. Carling, P. D. Leeson, K. Moore, J. D. Smith, C. R. Moyes, J. Med. Chem., 1993, pages 3397-3408.

The compound of formula 7-II is prepared from a compound of formula 7-I by treatment with a base and an electrophile in a suitable solvent. Suitable bases include such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine optionally substituted by 1 to 3 (C1-C4)alkyl groups, preferably pyridine. Suitable electrophiles include methanesulfonyl chloride or anhydride, or phenylsulfonyl chloride wherein the phenyl moiety of said phenylsulfonyl

337

optionally includes 1 or 2 substituents selected from halo, nitro, and (C1-C4)alkyl. Suitable solvents include dichloromethane, dichloroethane, methyl t-butyl ether, disopropyl ether or toluene, preferably dichloromethane. The temperature of the aforesaid reaction may range from about 0 °C to about 50 °C, preferably about room temperature (20-25 °C) for a period of about 1 to 30 hours, preferably about 18 hours.

The compound of formula 7-IV is prepared from a compound of formula 7-II by treatment with a first base and an alkylating agent of the formula 7-III in the presence of a solvent followed by reaction with a second base followed by reaction with an acid.. Suitable first bases include potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium carbonate or cesium carbonate, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylaetamide. The aforesaid reaction is performed at a temperature ranging from about 0 °C to about 100 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of time of about 10 minutes to 5 hours, typically 15 minutes. Suitable second bases include an aqueous solution of a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium t-pentoxide (followed by water), sodium methoxide (followed by water) or potassium t-butoxide (followed by water), preferably sodium hydroxide. The reaction with the second base is performed at a temperature ranging from about 20 °C to about 120 °C, preferably 100 °C, for a period of time of about 1 hour to 24 hours, typically 8 hours. Suitable acids include aqueous hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or ammonium chloride, preferably hydrochloric acid. The reaction with the acid is performed at a temperature ranging from about 0 °C to about 50 °C, preferably about 20 °C to about 25 °C, for a period of time of about 1/2 hour to about 6 hours, typically about 1 hour.

Alternatively, the conversion of the compound of formula 7-II to a compound of formula 7-IV can be accomplished stepwise. The compound of formula 7-V may be prepared from a compound of formula 7-II by treatment with a base and an alkylating agent of formula 7-III in the presence of a solvent. Suitable bases include potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, or cesium carbonate, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylacetamide. The temperature for the aforesaid reaction may range from about 0 °C to about 50 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of time of about 10 minutes to 40 minutes, typically 30 minutes.

The compound of formula 7-VI is prepared from a compound of formula 7-V by reaction with a base in the presence of a solvent. Suitable bases include potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium carbonate or cesium carbonate, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include N,N-

338

dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylacetamide. The temperature for the aforesaid reaction may range from about 0 °C to about 50 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of time of about 1 hour to 6 hours, preferably 4 hours.

The compound of formula 7-VII is prepared from a compound of formula 7-VI by reaction with a base in a suitable solvent. Suitable bases include 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, sodium t-pentoxide, sodium methoxide or potassium t-butoxide, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene methoxide or potassium t-butoxide. Suitable solvents include N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylacetamide. The temperature for the aforesaid reaction may range from about 0 °C to 100 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of 30 minutes to 5 hours, preferably 1 hour.

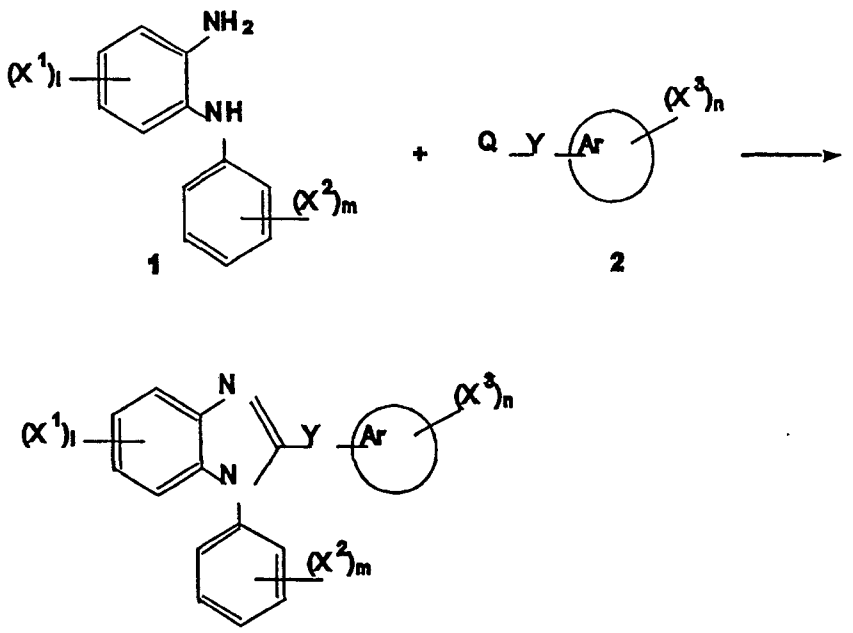
The compound of formula 7-IV is prepared from a compound of formula 7-VII by treatment with a base in a suitable solvent. Suitable bases include sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium t-pentoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide, preferably sodium hydroxide. Suitable solvents include an aqueous mixture of methanol, ethanol, isopropyl alcohol or tetrahydrofuran, preferably methanol, containing water. The temperature of the aforesaid reaction may range from about 10 °C to 100 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of 12 to 48 hours, preferably 24 hours, to provide the carboxylate salt of compound of formula 7-IV which can then be treated with an acid to provide the compound of formula 7-IV.

The compound of formula 7-VI has asymmetric atoms and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. The use of all such isomers, including diastereoisomer mixtures and pure enantiomers, are considered to be part of the present invention.

A compound of formula (L) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described in Schemes 28-34 are illustrative of the invention in which, unless otherwise stated, Ar, X1, X2, X3 and Y are as defined herein before. For the synthesis of compounds of related-structure to compounds of the present invention, see "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" in Heterocyclic Compounds, Vol. 40, Preson, P. N. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1981.

SCHEME 28

339

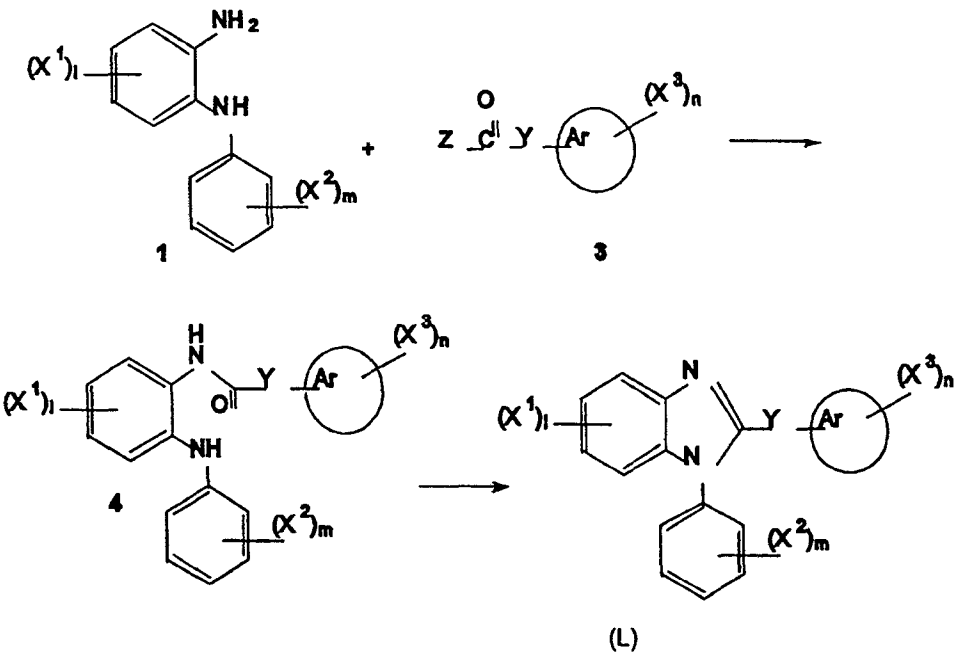


(L)

For example, the compound of formula (L) may be prepared according to the reaction outlined in Scheme I. In the instant example, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 2 wherein the group Q is a residue of a carboxylic acid, carboxylic acid ester, carboxamide, carboxylic acid anhydride, carboxylic acid chloride, orthoester, imino ether, a carbaldehyde or the like. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, o-dichlorobenzene, nitrobenzene and dichloromethane. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, p-toluenesulfonic acid, zinc (II) chloride or the like. When a compound of formula 2 is carboxaldehyde, the reaction may be conducted in the presence of an oxidant such as cupric acetate, chloranil, or the like. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 250°C, usually in the range of 20°C to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to 6 days, preferably from 20 minutes to 1 day. Alternatively, the reaction may be conducted in a sealed tube or an autoclave at medium (1-10 kg/cm2) to high pressure (20-200 kg/cm2) to accelerate it, preferably in the range of 2 to 150 kg/cm2.

SCHEME 29

340



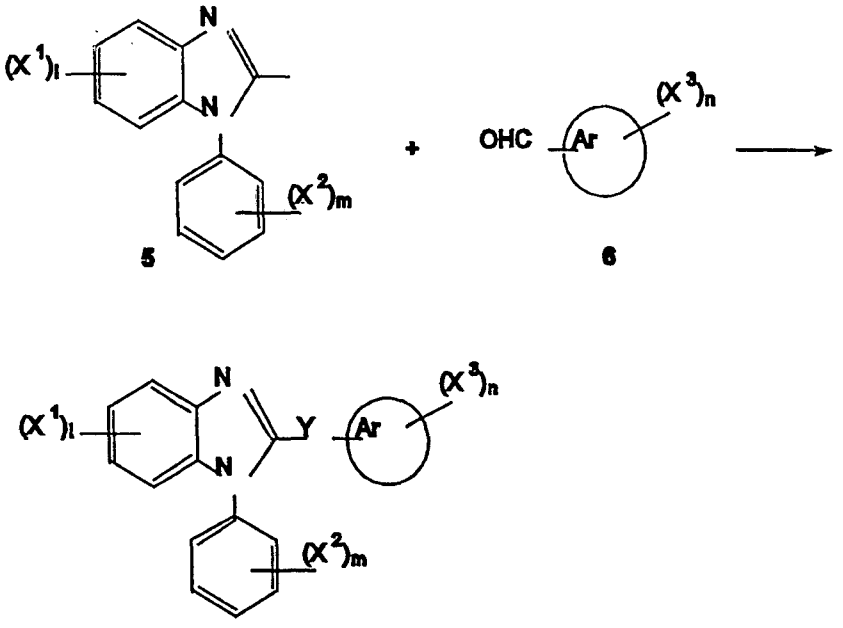
(L)

Alternatively, the compounds of formula (L) may be prepared by a two step procedure from phenylenediamine compounds of formula 1 via the (N-acylamino)phenylamine compounds of formula 4 as shown in Scheme 29. In the first step, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 3, wherein Z is selected from halo, -OH, -OR (R is C1-4 alkyl), -NH2, and -OC(O)Y-Ar-(X3)n, by conventional methods known to those skilled the art to form amides of formula 4. For example, when a compound of formula 3 is carboxylic acid (i.e, Z is OH), the reaction is preferably conducted in the presence of a coupling reagent such as 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimidazole (DCC), carbonyldiimidazole, cyanophosphonic acid diethyl ester or the like. Preferred reaction-inert solvents include acetone, acetonitrile, dichloromethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran and pyridine.

In next step, the compounds of formula (L) are provided by cyclization of the compounds of formula 4. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, o-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane and ethanol. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as of hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, thionyl chloride, p-toluenesulfonic acid, or the like. Alternatively, the cyclization reaction may be performed under Mitsunobu-type reaction conditions, for example, in the presence of triphenylphosphine and diethyl

azodicarboxylate. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 250°C, usually in the range of 20°C to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to 6 days, preferably from 20 minutes to 1 day.

SCHEME 30



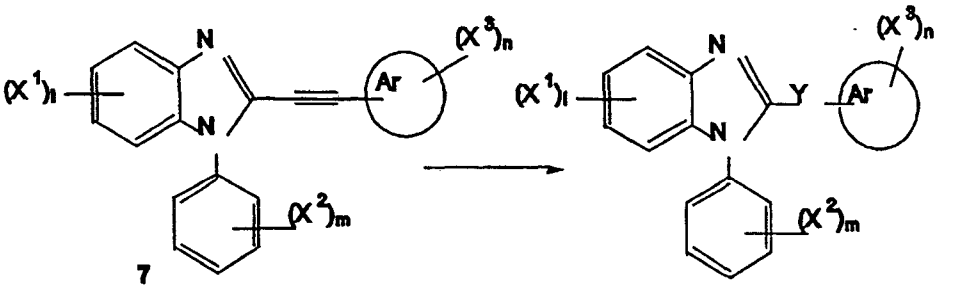
(L)

In another embodiment, the compounds of formula (L) wherein Y is C(H)=C(H) may be prepared as shown in Scheme 30. Thus, 2-methylbenzimidazole compounds of formula 5 are reacted with aldehydes of formula 6 in the presence or absence of base. When the said reaction is conducted in the absence of base, the reaction is preferably performed in a sealed tube or an autoclave at medium (1-10 kg/cm2) to high pressure (20-200 kg/cm2), preferably in the range of 2 to 150 kg/cm2. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, nitrobenzene, acetic acid, acetic anhydride and the like. Reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of 20°C to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times if necessary can be employed. When the said reaction is conducted in the presence of base, reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of –80°C to 20°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Preferred reaction inert solvents include THF, benzene, toluene and xylenes. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to one day,

342

preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction time, if necessary, can be employed. Preferred bases include, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride; an amine such as triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, piperidine or dimethylaminopyridine; and an alkyl lithium such as n-butyl lithium, sec-butyl lithium, tert-butyl lithium, methyl lithium or lithium diisopropylamide.

SCHEME 31

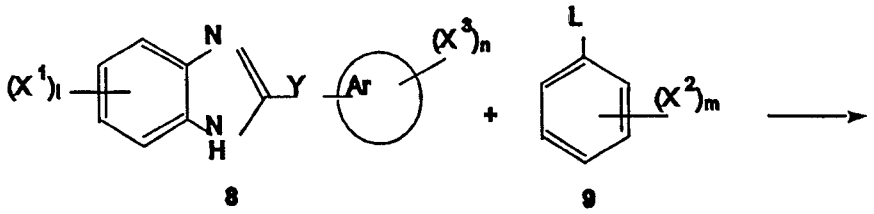


(L)

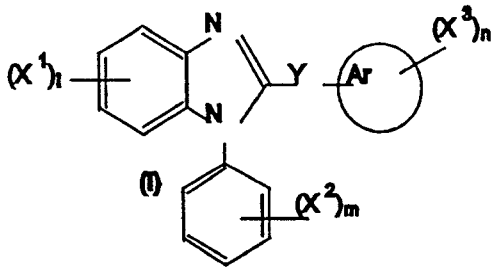
In another embodiment, the compounds of formula (L) wherein Y is C(H)=C(H) may be prepared by partial hydrogenation of a compound of formula (L) wherein Y is C≡C as depicted in Scheme 31. Preferred catalysts include, for example, nickel-based catalysts such as P-2 nickel and nickel boride (Choi,J; Yoon, N. M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1057) and palladium-based catalysts such as Lindlar catalyst and Pd/W. Preferred reaction-inert solvents include, for example, water, methanol, ethanol, acetone, acetonitrile, ethyl acetate, dichloromethane, dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether and diisopropyl ether. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 200°C, usually in the range of 20°C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from 5 minutes to 6 days, preferably from 100 minutes to 5 days.

SCHEME 32

343



8 9

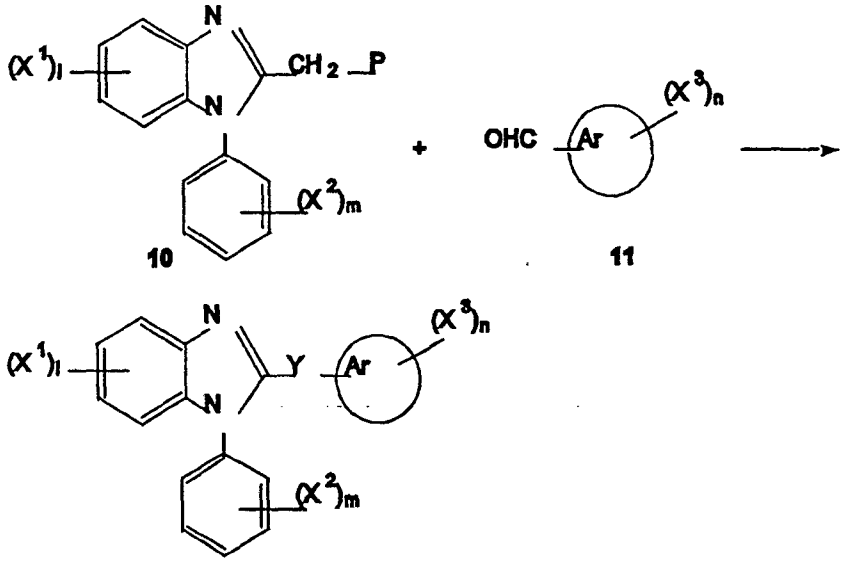


(I)

(L)

The compounds of formula (L) may also be prepared by reacting a compound of formula 8 with a compound of formula 9 according to the procedure outlined in Scheme 32. In Scheme 32, the compound of formula 8 may be synthesized by any of the methods described in Schemes 28 to 31 herein before. The group L of the compounds of formula 9 is selected from suitable displaceable groups, for example, halo such as fluoro, chloro, bromo or iodo, and sulfonyloxy such as trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy or p-toluenesulfonyloxy, all readily accessible by conventional methods known to those skilled in the art. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or in the presence of an organic base an amine such as triethylamine, diisopropylethylamine diisopropylamine, or dimethylaminopyridine. Preferred reaction-inert solvents include acetone, acetonitrile, dichloromethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran and pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 200°C, usually in the range of 20°C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from 5 minutes to 6 days, preferably from 30 minutes to 5 days. Conveniently, the reaction may be conducted in the presence of a suitable catalyst, for example, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride, copper (0), cuprous chloride, cuprous oxide, cuprous iodide, cuprous bromide or cuprous chloride.

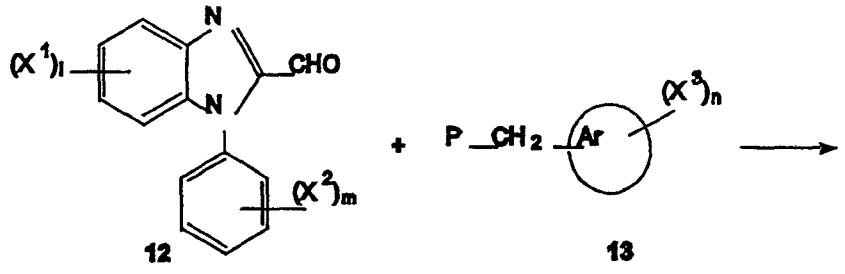
SCHEME 33I



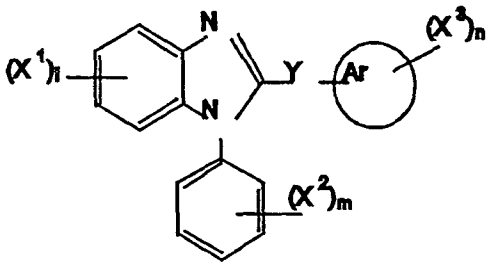
10 11

(L)

SCHEME VII



12 13



(L)

Alternatively, the compounds of formula (L) wherein Y is C(H)=C(H) may be prepared by the reaction of a suitable aldehyde with a suitable phosphonium (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863) or a dialkyl phosphonate salt (Seguineau, ; Villieras, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 477) as shown in Schemes 33 and 34, wherein P is a suitable phoshonium or dialkyl phosphonate salt. For appropriate references, see DE1939809A.

The term "treating", as used herein, refers to retarding or reversing the progress of, or alleviating or preventing either the disorder or condition to which the term "treating" applies, or

one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating a disorder or condition, as the term "treating" is defined above.

This invention relates both to methods of treating migraine in which the $5HT_1$ receptor agonist, with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, as well as to methods in which these two active agents are administered separately, as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy. The appropriate dose regimen, the amount of each dose administered, and the intervals between doses of the active agents will depend upon the $5HT_1$ agonist and the COX-2 inhibitor being used, the type of pharmaceutical formulations being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the migraine. Generally, in carrying out the methods of this invention, the $5HT_1$ receptor agonist will be administered orally to an average 70 kg adult human in an amount ranging from about 0.5 to about 100 mg per day, in single or divided doses, and the COX-2 inhibitor will be administered in single or divided doses. COX-2 inhibitors will generally be administered in amounts ranging from about 10 to about 300 mg per day, depending on the COX-2 inhibitor, severity of the headache and the route of administration. The COX-2 inhibitors can be administered orally, intranasally, intravenously, as a rectal suppository or using a "flash" formulation (i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.)

The following tables exemplify preferred dosage ranges of certain specific $5HT_1$ agonists when used in combination with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors

TABLE 1

$5HT_1$ AGONIST	DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN	DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN INTRANASALLY (mg)
Eletriptan	20 to 80	-
Rizatriptan	5 to 10	-
Zolmitriptan	1 to 5	-
Sumatriptan	25 to 100	5 to 20
Naratriptan	1 to 5	-
Dihydroergotamine	-	0.5 to 2
Ergotamine	0.5 to 2	-

TABLE 2

COX2-Inhibitors	DOSAGE RANGE (mg) P.O.
VIOXX™	10 to 100

The $5HT_1$ receptor agonists with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor that are employed in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone (two active agents administered together or separately) or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

They may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Such compounds may be adminstered orally, buccally, intranasally, parenterally (e.g., intravenously, intramuscularly or subcutaneously) or rectally, or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

For oral administration (two active agents administered together or separately), the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents e.g., pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose; fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate), lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycollate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration the composition (two active agents administered together or separately) may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

The $5HT_1$ agonists of the invention and their salts with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor may be formulated for parenteral administration (two active agents administered together or separately) by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Alternatively, the active ingredient (two active agents administered together or separately) may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, prior to use.

The $5HT_1$ agonists of this invention and their salts with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor may also be formulated (two active agents administered together or separately) in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention (two active agents administered together or separately) are conveniently

delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol , the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol formulations (two active agents administered together or separately) for the treatment of migraine in the average adult human are preferably made so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 μg to 1000 μg of the active compounds of the invention. The overall daily dose with an aerosol will generally be within the range of about 100 μg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example, 2, 3, 4 or 8 times, giving, for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The 5-HT_1 receptor agonist activity of a compound or salt can be measured in in vitro receptor binding assays as described for the 5-HT_{1A} receptor, using rat cortex as the receptor source and [^{3}H]8-OH-DPAT as the radioligand (D. Hoyer et al., Europ. J. Pharmacol., 1985; 118: 13), and as described for the 5-HT_{1D} receptor, using bovine caudate as the receptor source and [^{3}H]5-HT as the radioligand (R.E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7: 894).

The in vitro activity of a compound at the 5-HT_{1D} binding site may be determined according to the following procedure. Bovine caudate tissue is homogenized and suspended in 20 volumes of a buffer containing 50 mM TRIS·hydrochloride (tris[hydroxymethyl]aminomethane hydrochloride) at a pH of 7.7. The homogenate is then centrifuged at 45,000G for 10 minutes. The supernatant is then discarded and the resulting pellet resuspended in approximately 20 volumes of 50 mM TRIS·hydrochloride buffer at pH 7.7. This suspension is then pre-incubated for 15 minutes at 37°C, after which the suspension is centrifuged again at 45,000G for 10 minutes and the supernatant discarded. The resulting pellet (approximately 1 gram) is resuspended in 150 ml of a buffer of 15 mM TRIS·hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid with a final pH of 7.7 and also containing 10 mM pargyline and 4 mM calcium chloride ($CaCl_2$). The suspension is kept on ice at least 30 minutes prior to use.

The inhibitor, control or vehicle is then incubated according to the following procedure. To 50 ml of a 20 percent dimethylsulfoxide (DMSO)/80 percent distilled water solution is added 200 ml of tritiated 5-hydroxytryptamine (2 nM) in a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid at pH 7.7 and also containing 10

mM pargyline and 4 mM calcium chloride, plus 100 nM of 8-hydroxy-DPAT (dipropylaminotetraline) and 100 nM of mesulergine. To this mixture is added 750 ml of bovine caudate tissue, and the resulting suspension is vortexed to ensure a homogenous suspension. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 25°C. After incubation is complete, the suspension is filtered using glass fiber filters (e.g., Whatman GF/B-filters). The pellet is then washed three times with 4 ml of a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.7. The pellet is then placed in a scintillation vial with 5 ml of scintillation fluid (aquasol 2) and allowed to sit overnight. The percent inhibition can be calculated for each dose of the compound. An IC_{50} value can then be calculated from the percent inhibition values.

The ability of a compound or salt to bind to 5-HT_{1A} receptors can be determined according to the following procedure. Rat brain cortex tissue is homogenized and divided into samples of 1 gram lots and diluted with 10 volumes of 0.32 M sucrose solution. The suspension is then centrifuged at 900G for 10 minutes and the supernatant separated and recentrifuged at 70,000G for 15 minutes. The supernate is discarded and the pellet re-suspended in 10 volumes of 15 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.5. The suspension is allowed to incubate for 15 minutes at 37°C. After pre-incubation is complete, the suspension is centrifuged at 70,000G for 15 minutes and the supernate discarded. The resulting tissue pellet is resuspended in a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM of calcium chloride and 0.01 percent ascorbic acid. The tissue is stored at -70°C until ready for an experiment. The tissue can be thawed immediately prior to use, diluted with 10 mm pargyline and kept on ice.

The tissue is then incubated according to the following procedure. Fifty microliters of control, inhibitor, or vehicle (1 percent DMSO final concentration) is prepared at various dosages. To this solution is added 200ml of tritiated DPAT at a concentration of 1.5 nM in a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM calcium chloride, 0.01 percent ascorbic acid and pargyline. To this solution is then added 750 ml of tissue and the resulting suspension is vortexed to ensure homogeneity. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 37°C. The solution is then filtered, washed twice with 4 ml of 10 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.5 containing 154 mM of sodium chloride. The percent inhibition is calculated for each dose of the compound, control or vehicle. IC_{50} values are calculated from the percent inhibition values.

The agonist and antagonist activities compounds at 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors can be determined using a single saturating concentration according to the following procedure. Male Hartley guinea pigs are decapitated and 5-HT_{1A} receptors are dissected out of the hippocampus, while 5-HT_{1D} receptors are obtained by slicing at 350 mM on a McIlwain tissue chopper and dissecting out the substantia nigra from the appropriate slices. The individual

tissues are homogenized in 5 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) using a hand-held glass-Teflon® homogenizer and centrifuged at 35,000 x g for 10 minutes at 4°C. The pellets are resuspended in 100 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) to a final protein concentration of 20 mg (hippocampus) or 5 mg (substantia nigra) of protein per tube. The following agents are added so that the reaction mix in each tube contained 2.0 mM $MgCl_2$, 0.5 mM ATP, 1.0 mM cAMP, 0.5 mM IBMX, 10 mM phosphocreatine, 0.31 mg/mL creatine phosphokinase, 100 mM GTP and 0.5-1 microcuries of [32P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Incubation is initiated by the addition of tissue to siliconized microfuge tubes (in triplicate) at 30°C for 15 minutes. Each tube receives 20 mL tissue, 10 mL drug or buffer (at 10X final concentration), 10mL 32 nM agonist or buffer (at 10X final concentration), 20mL forskolin (3 mM final concentration) and 40 mL of the preceding reaction mix. Incubation is terminated by the addition of 100 mL 2% SDS, 1.3 mM cAMP, 45 mM ATP solution containing 40,000 dpm [^{3}H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) to monitor the recovery of cAMP from the columns. The separation of [^{32}P]-ATP and [^{32}P]-cAMP is accomplished using the method of Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. Radioactivity is quantified by liquid scintillation counting. Maximal inhibition is defined by 10 mM (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors, and 320 nM 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. Percent inhibitions by the test compounds are then calculated in relation to the inhibitory effect of (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors or 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. The reversal of agonist induced inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity is calculated in relation to the 32 nM agonist effect.

Compounds can be tested for in vivo activity for antagonism of 5-HT_{1D} agonist-induced hypothermia in guinea pigs according to the following procedure.

Male Hartley guinea pigs from Charles River, weighing 250-275 grams on arrival and 300-600 grams at testing, serve as subjects in the experiment. The guinea pigs are housed under standard laboratory conditions on a 7 a.m. to 7 p.m. lighting schedule for at least seven days prior to experimentation. Food and water are available ad libitum until the time of testing.

The compounds of the invention can be administered as solutions in a volume of 1 ml/kg. The vehicle used is varied depending on compound solubility. Test compounds are typically administered either sixty minutes orally (p.o.) or 0 minutes subcutaneously (s.c.) prior to a 5-HT_{1D} agonist, such as [3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-(3-nitropyridin-3-yl)-amine, which can be prepared as described in PCT publication WO93/111 06, published June 10, 1993 which is administered at a dose of 5.6 mg/kg, s.c. Before a first temperature reading is taken, each guinea pig is placed in a clear plastic shoe box containing wood chips and a metal grid floor and allowed to acclimate to the surroundings for 30 minutes. Animals are then returned to the same shoe box after each temperature reading. Prior to each

temperature measurement each animal is firmly held with one hand for a 30-second period. A digital thermometer with a small animal probe is used for temperature measurements. The probe is made of semi-flexible nylon with an epoxy tip. The temperature probe is inserted 6 cm. into the rectum and held there for 30 seconds or until a stable recording is obtained. Temperatures are then recorded.

In p.o. screening experiments, a "pre-drug" baseline temperature reading is made at -90 minutes, the test compound is given at -60 minutes and an additional -30 minute reading is taken. The 5-HT_{1D} agonist is then administered at 0 minutes and temperatures are taken 30, 60, 120 and 240 minutes later.

In subcutaneous screening experiments, a pre-drug baseline temperature reading is made at -30 minutes. The test compound and 5-HT_{1D} agonists are given concurrently and temperatures are taken at 30, 60, 120 and 240 minutes later.

Data are analyzed with two-way analysis of variants with repeated measures in Newman-Keuls post hoc analysis.

The 5-HT_1 agonist activity can be determined by the in vitro receptor binding assays, as described for the 5-HT_{1A} receptor using rat cortex as the receptor source and [^{3}H]-8-OH-DPAT as the radioligand [D. Hoyer et al. Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] and as described for the 5-HT_{1D} receptor using bovine caudate as the receptor source and [3H]serotonin as the radioligand [R.E. Heuring and S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. Of the active compounds tested, all exhibited an IC_{50} in either assay of 1 mM or less.

Compounds and salts can be evaluated as anti-migraine agents by testing the extent to which they mimic sumatriptan in contracting the dog isolated saphenous vein strip (P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). This effect can be blocked by methiothepin, a known serotonin antagonist. Sumatriptan is known to be useful in the treatment of migraine and produces a selective increase in carotid vascular resistance in the anaesthetized dog. It has been suggested that this is the basis of its efficacy by Fenwick et al., British Journal of Pharmacology., 1989; 96: 83.

The activity of the COX-2 inhibitors of the present invention may be demonstrated by the following assays.

Human cell based COX-1 assay

Human peripheral blood is obtained from healthy volunteers and diluted to 1/10 volume with 3.8% sodium citrate solution. The platelet-rich plasma is immediately obtained and washed with 0.14 M sodium chloride containing 12 mM Tris-HCl (pH 7.4) and 1.2 mM EDTA. Platelets are then washed with platelet buffer (Hanks buffer (Ca free) containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes). Finally, the human washed platelets (HWP) are suspended in platelet buffer at the concentration of 2.85×10^8 cells/ml is stored at room temperature until use. The HWP suspension (70 µl aliquots, final 2.0×10^7 cells/ml) is placed in a 96-well U

bottom plate and 10 µl aliquots of 12.6 mM CaCl2 added. Platelets are incubated with A23187 (final 10 µM, Sigma) with test compound (0.1 - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 °C for 15 minutes. The reaction is stopped by addition of EDTA (final 7.7 mM) and TxB2 in the supernatant quantitated by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

Human cell based COX-2 assay

Inhibition of COX-2 activity after induction of COX-2 by hIL-1ß

The human cell based COX-2 assay is carried out as previously described (Moore *et al., Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 µl of RPMI1640 containing 2% FCS and incubated with hIL-1ß (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the activated HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 µM) in Hanks buffer containing 0.2% BSA, 20 mM Hepes and test compound (0.1 nM - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1α, stable metabolite of PGI2, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

Inhibition of COX-2 during the induction phase

Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 µl of RPMI1640 containing 2% FCS and test compound (0.1 nM - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%), and incubated with hIL-1ß (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 µM) in Hanks buffer containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1α, a stable metabolite of PGI2, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

In vivo assays

Carrageenan induced foot edema in rats

Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan) are fasted overnight. A line is drawn using a marker above the ankle on the right hind paw and the paw volume (V0) was measured by water displacement using a plethysmometer (Muromachi). Animals are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (2.5 ml per 100 grams body weight). One hour later, the animals are then injected intradermally with λ-carrageenan (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline, Zushikagaku) into right hind paw (Winter *et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino *et al., Arzneim. Forsch.*, **25**, 1629, 1975) and three hours later, the paw volume (V3) is measured

and the increase in volume (V3-V0) calculated. Since maximum inhibition attainable with classical NSAIDs is 60-70%, ED30 values are calculated.

Gastric ulceration in rats

The gastric ulcerogenicity of test compound is assessed by a modification of the conventional method (Ezer *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976; Cashin *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 - 336, 1977). Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan), fasted overnight, are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (1 ml per 100 grams body weight). Six hours after, the animals are sacrificed by cervical dislocation. The stomachs are removed and inflated with 1% formalin solution (10 ml). Stomachs are opened by cutting along the greater curvature. From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or haemorrhaging erosion (including ecchymosis), the incidence of ulceration is calculated. Animals do not have access to either food or water during the experiment.

Data Analysis

Statistical program packages, SYSTAT (SYSTAT, INC.) and StatView (Abacus Cencepts, Inc.) for Macintosh is used. Differences between test compound treated group and control group are tested for using ANOVA. The IC50 (ED30) values are calculated from the equation for the log-linear regression line of concentration (dose) versus percent inhibition.

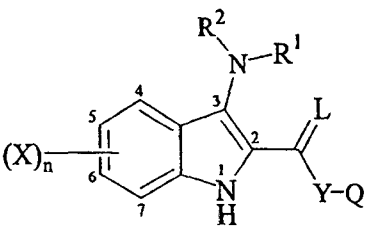
COX-2 selectivity can be determined by ratio in terms of IC_{50} value of COX-1 inhibition to COX-2 inhibition. In general, it can be said that a compound showing a COX-1/COX-2 inhibition ratio of more than 2 has good COX-2 selectivity.

353

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for the treatment of migraine comprising a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

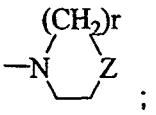
(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:

EXPRESS MAIL NO. EL162031853US

354



Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

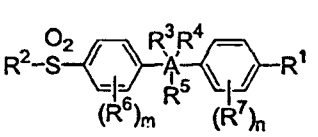
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and

the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

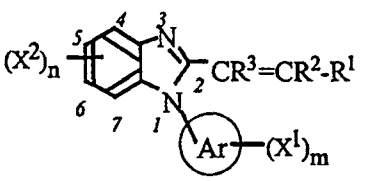
R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4} alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

356

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-

substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

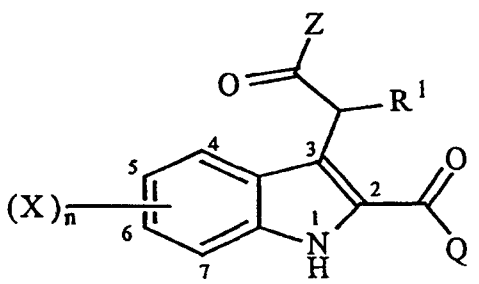
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

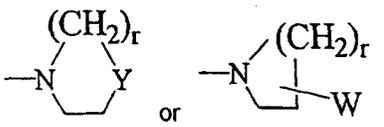
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, $-NR^2R^3$ or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or $-NR^2R^3$;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

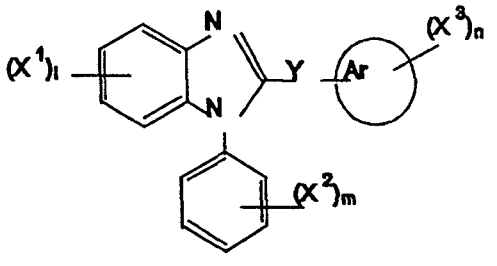
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino,

360

amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

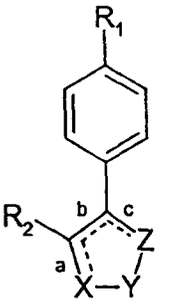
Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(i) C_{1-6}alkyl,

(j) C_3, C_4, C_5, C_6 and C_7, cycloalkyl,

(k) Heteroaryl

(l) Benzoheteroaryl

361

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(27)hydrogen,

(28)halo,

(29)C_{1-6}alkoxy,

(30)C_{1-6}alkylthio,

(31)CN,

(32)CF_3,

(33)C_{1-6}alkyl,

(34)N_3,

(35)-CO_2H,

(36)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(37)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(38)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(39)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(e) hydrogen,

(f) C_{1-6})alkyl,

or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan and naratriptan.

3. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is Vioxx.

4. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is selected from the group consisting of:

ethyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid, sodium salt;

[6-chloro-2-(2-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

362

[6-chloro-2-(4-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(3-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(3,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
(2-benzoyl-4-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
[5-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(3-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-methoxy-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
(2-benzoyl-7-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,5-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-5,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
dl-2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
less polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
more polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(pyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methoxy-N-methylacetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-piperidino-1-ethanone;

363

2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethanone;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-cyanoethyl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-morpholino-1-ethanone;
[2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-furylcarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(cyclohexanecarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-ethoxy-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methyl-2-pyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl] acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-benzoxybenzyloyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

367

[6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-cyanobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[4-bromobenzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-bromobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl dl-2-[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]propionate;
dl-2-[2-(4-chlorobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]propionic acid;
methyl [5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

368

[5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-thienyl)carbonylindol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [5-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-cloro-2(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-cloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-cloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(2-methylimidazole-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(2-methylimidazole-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[3-(ethoxycaronyl)isoxazole-5-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[3-(carboxy)isoxazole-5-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-cyclopropanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-cyclopropanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-cyclobutanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-cyclobutanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-(tert-butyl)-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[5-(tert-butyl)-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N,N-dimethylacetamide;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylacetamide;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;

369

[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methoxyacetamide;

2-[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperazinyl-1-ethanone;

[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-(2-aminoethyl)acetamide;

2-[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-1-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethanone;

[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-[4-(1-hydroxyethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-[4-(1-hydroxyethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(2-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(2,4-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-difuluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetate;

methyl [6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;

[6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl) -1H-indol-3-yl]acetic acid;

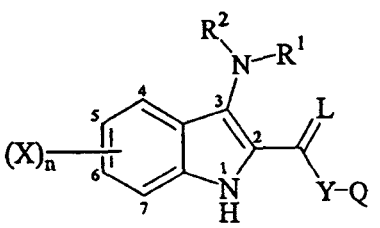
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid, and a salt thereof.

5. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal an antimigraine effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 1.

6. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

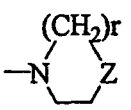
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two

substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

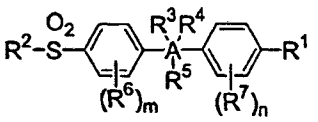
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-

372

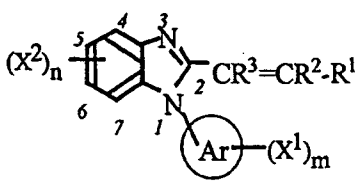
diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4} alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

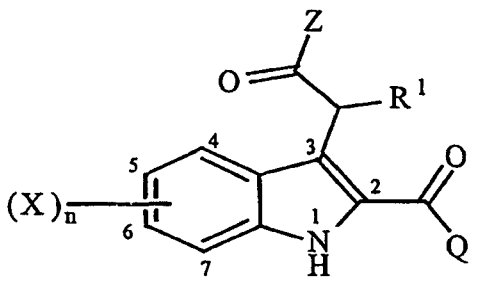
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

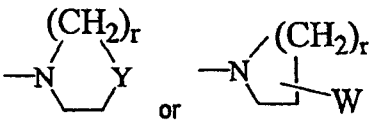
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, $-NR^2R^3$ or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or $-NR^2R^3$;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

316

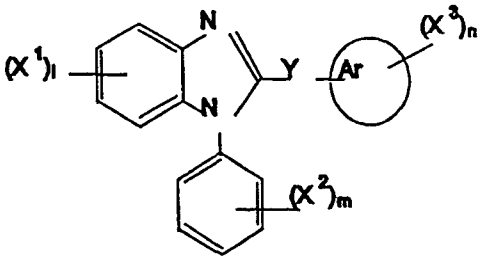
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

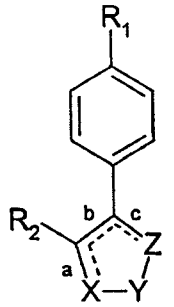
377 788

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(g) $S(O)_2CH_3$,

(h) $S(O)_2NH_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(m) C_{1-6}alkyl,

(n) C_3, C_4, C_5, C_6 and C_7, cycloalkyl,

(o) Heteroaryl

(p) Benzoheteroaryl

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(40)hydrogen,

(41)halo,

(42)C_{1-6}alkoxy,

(43)C_{1-6}alkylthio,

(44)CN,

(45)CF_3,

(46)C_{1-6}alkyl,

(47)N_3,

(48)-CO_2H,

378

(49)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(50)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(51)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(52)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(g) hydrogen,

(h) C_{1-6})alkyl,

or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

in amounts that render the combination of such two active agents effective in the treatment of migraine.

7. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan sumatriptan and naratriptan.

8. A method according to claim 5, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is Vioxx.

9. A method according to claim 5, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is selected from the group consisting of:

ethyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid, sodium salt;

[6-chloro-2-(2-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(3-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

(2-benzoyl-4-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;

[5-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[5-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[5-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(3-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-methoxy-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
(2-benzoyl-7-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,5-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-5,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
dl-2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
less polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
more polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(pyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methoxy-N-methylacetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-piperidino-1-ethanone;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethanone;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-cyanoethyl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-morpholino-1-ethanone;
[2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-furylcarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(cyclohexanecarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

381

methyl [6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-ethoxy-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

382

[6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methyl-2-pyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl] acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-benzoxybenzyloyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-cyanobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

384

methyl [6-chloro-2-[4-bromobenzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-bromobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl dl-2-[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]propionate;
dl-2-[2-(4-chlorobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]propionic acid;
methyl [5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-thienyl)carbonylindol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

385

methyl [5-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-cloro-2(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-cloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-cloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(2-methylimidazole-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(2-methylimidazole-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[3-(ethoxycaronyl)isoxazole-5-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[3-(carboxy)isoxazole-5-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-cyclopropanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-cyclopropanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-cyclobutanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-cyclobutanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-(tert-butyl)-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[5-(tert-butyl)-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N,N-dimethylacetamide;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylacetamide;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methoxyacetamide;
2-[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperazinyl-1-ethanone;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-(2-aminoethyl)acetamide;
2-[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-1-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethanone;
[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(1-hydroxyethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(1-hydroxyethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;

386

[6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(4-difuluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl) -1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid, and a salt thereof.

10. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered separately according to a dose regimen that renders the combination of the separately administered active agents effective in the treatment of migraine.

11. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered together according to a dose regimen that renders the combination of the administered active agents effective in the treatment of migraine.

12. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is administered in an amount from about .05 mg to about 100 mg per day and the cyclooxygenase-2 inhibitor is administered in an amount from about 10 mg to about 300 mg per day.

387

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

Abstract

The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a $5HT_1$ receptor agonist in combination with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a $5HT_1$ receptor agonist with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor.

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, mediante la administración al mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ y un inhibidor de la COX-2. Son ejemplos de agonistas de los receptores $5HT_1$ los agonistas de uno o más de los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$ y $5HT_{1F}$.

El uso combinado de agonistas de $5HT_1$ (por ejemplo, eletriptán, rizatriptán, naratriptán, sumatriptán, zolmitriptán) y un inhibidor de la COX-2 para el tratamiento agudo de la migraña, ofrece una mayor eficacia que las terapias usadas actualmente.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado con la migraña. El tratamiento abortivo se dirige a la patofisiología de la migraña y reduce muchos de los síntomas de la migraña, incluyendo el dolor, las náuseas, la fotofobia y la fonofobia.

Se ha demostrado que los AINE ayudan en el tratamiento sintomático de las cefalalgias de la migraña. Es de esperar que su combinación con el tratamiento abortivo de los agonistas de $5HT_1$ proporcione un efecto adicional en

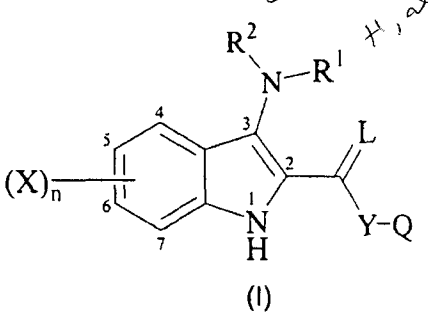
comparación con el uso de cualquier tratamiento solo.

Los inhibidores de la COX-2 se han producido a partir de los AINE y es de esperar que tengan una eficacia similar con una seguridad y tolerancia adicionales. Mediante la inhibición selectiva de la isoenzima COX-2 asociada con la inflamación y el dolor, sería de esperar que los inhibidores de la COX-2 redujeran el dolor de la migraña con un efecto pequeño o nulo sobre la isoenzima COX-1. Esta isoenzima mantiene los medios gastrointestinal y renal. Se cree que el efecto de los AINE sobre la isoenzima COX-1 es el responsable de la gran incidencia de experiencias adversas gastrointestinales y renales asociadas con el tratamiento con AINE. Por lo tanto, el uso de inhibidores de COX-2 es ventajoso, con su seguridad y tolerancia adicionales.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprenden un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

(a) un compuesto de fórmula



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

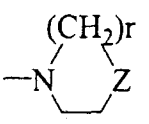
(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N-(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y

naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

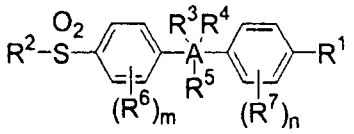
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o

heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

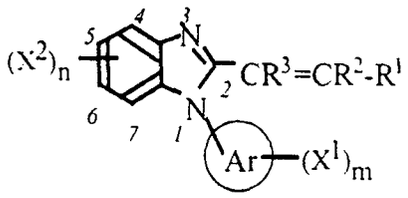
R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-

dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XXX como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-

C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-

di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil

C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N;

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_1-C_4;

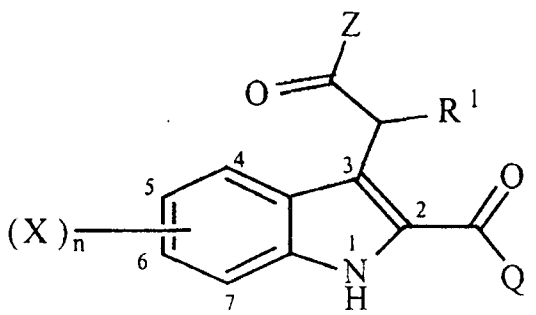
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

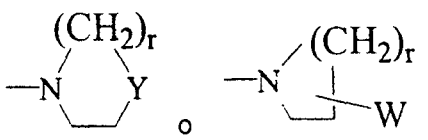
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de fórmula de XL como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o $-O-(CH_2)n$-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno

o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

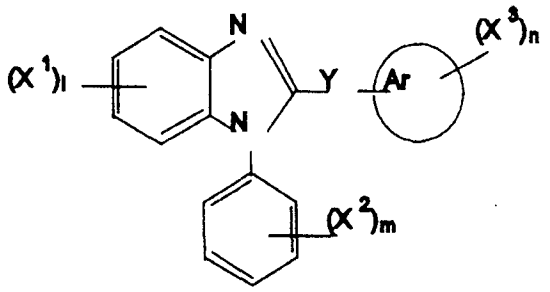
R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquilC_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-

alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

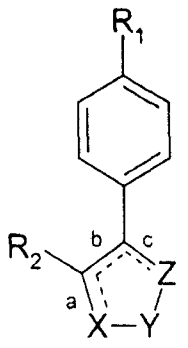
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$-, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(a) $S(O)_2CH_3$,

(b) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(a) alquilo C_{1-6}

(b) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(c) heteroarilo

(d) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(1) hidrógeno,

(2) halo,

(3) alcoxi C_{1-6}

(4) alquil C_{1-6}-tio

(5) CN

(6) CF_3,

(7) alquilo C_{1-6}

(8) N_3,

(9) $-CO_2H$,

(10) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(11) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(12) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(13) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(a) hidrógeno o

(b) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, "halo" es fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C_{1-4}" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "propilo"

es n-propilo e isopropilo.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "butilo" es n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alcoxi" es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "di-(alquil C_{1-4})-amino" es dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metil-N-etilamino, N-metil-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-propilamino y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alquilamino C_{1-4}" es metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "HO-alquilo (C_{1-4})" es hidroximetilo, hidroxietilo (por ejemplo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo), hidroxipropilo (por ejemplo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo).

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}" es metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquilo sustituido con halo" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos, que incluye, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "alcoxi sustituido con halo" es clorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y similares.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo C_{3-7}" significa radicales carbocíclicos de 3 a 7 átomos de carbono, que incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de "arilo" es fenilo o naftilo.

Como se usa en este documento, un grupo aromático monocíclico de 5 miembros normalmente tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático monocíclico puede tener opcionalmente hasta tres átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo aromático monocíclico de 5 miembros incluye tienilo, furilo, tiazolilo (por ejemplo, 1,3-tiazolilo o 1,2-tiazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo,

1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo o isoxazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo) y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de un grupo aromático monocíclico de 6 miembros incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), tetrazinilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de heterociclo benzo-condensado incluye quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de (etil)(etoxi)piridilo incluye 3-etoxi-4-etil-2-piridilo, 4-etoxi-3-etil-2-piridilo y similares.

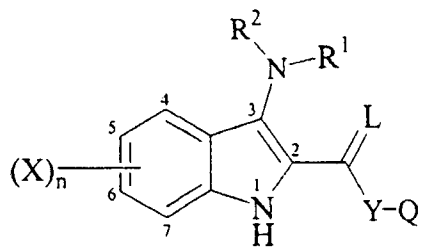
Como se usa en este documento, un ejemplo de (cloro)(etil)piridilo incluye 3-cloro-4-etil-2-piridilo, 4-cloro-3-etil-2-piridilo y similares.

Como se usa en este documento, un ejemplo de (fluoro)(etil)fenilo incluye 3-fluoro-4-etil-2-piridilo, 4-fluoro-3-etil-2-piridilo y similares.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de

tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con

(a) un compuesto de fórmula:



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

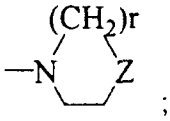
(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino;

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

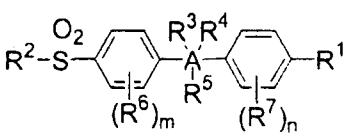
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros

parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7

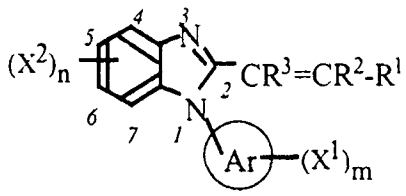
miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XXX se definen como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de

N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4

sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi

C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N;

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_1-C_4;

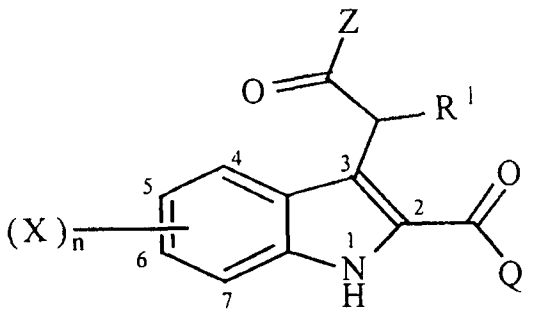
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

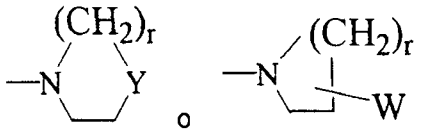
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) o (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o -O-(CH_2)n-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y

N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

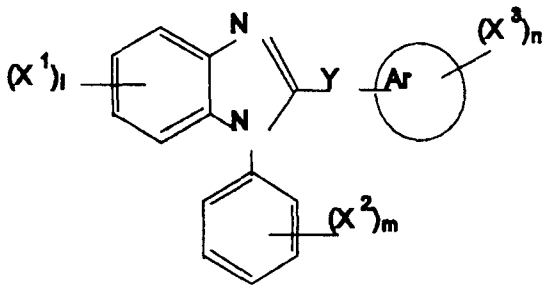
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquilC_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo,

$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}),

di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

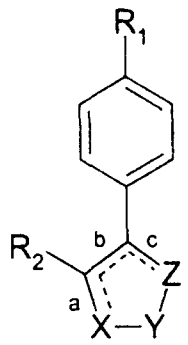
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$-, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(c) $S(O)_2CH_3$,

(d) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(e) alquilo C_{1-6}

(f) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(g) heteroarilo

(h) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(14) hidrógeno,

(15) halo,

(16) alcoxi C_{1-6}

(17) alquil C_{1-6}-tio

(18) CN

(19) CF_3,

(20) alquilo C_{1-6}

(21) N_3,

(22) $-CO_2H$,

(23) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(24) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(25) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(26) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(c) hidrógeno o

(d) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

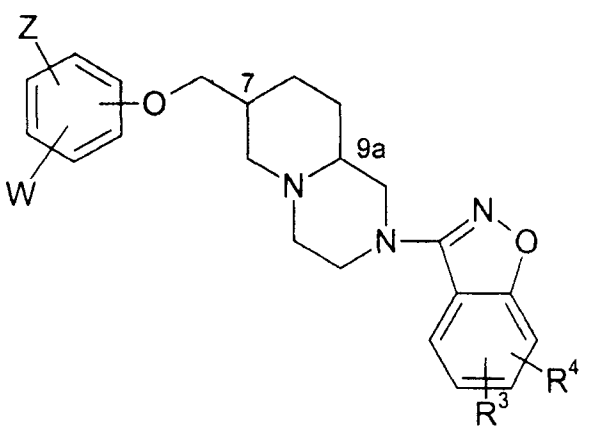
y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento de la migraña.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), en cantidades que hacen a la combinación de tales dos agentes activos eficaz en el tratamiento o prevención de

la migraña.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos de tratamiento de la migraña, como se ha descrito anteriormente, en los que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, almotriptán, avitriptán, frovatriptán, alnidităn, zolmitriptán, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 y BMS-181885.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos de tratamiento de la migraña, como se ha descrito anteriormente, en los que el agonista del receptor $5HT_1$ es un compuesto de fórmula



(I)

en la que R^3, R^4 y Z se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halo, (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos

de flúor, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), pudiendo estar cada uno de los restos alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de fluoro;

W es -CH_2-O-alquilo (C_1-C_6), pudiendo ser el resto alquilo lineal o ramificado;

o W es -$CH_2NR^1R^2$, seleccionándose R^1 y R^2 independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado;

o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico de cuatro miembros, saturado, un anillo monocíclico de cinco a siete miembros, no aromático, saturado o insaturado, o un anillo bicíclico de siete a diez miembros, no aromático, saturado o insaturado, que puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno de NR^1R^2, seleccionándose independientemente dichos heteroátomos entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y pudiendo estar opcional e independientemente sustituidos de uno a tres átomos de carbono del anillo, o uno de los átomos de nitrógeno del anillo, con alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil (C_1-C_3) lineal o ramificado-cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, amino, ciano, halo, aril-(alquilo (C_1-C_3) lineal o ramificado) o heteroaril (alquilo (C_1-C_3) lineal o ramificado), seleccionándose dicho arilo

entre fenilo y naftilo y seleccionándose dicho heteroarilo entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, cinolinilo, piridinilo y pirimidinilo;

con la condición de que en cualquier anillo formado por NR^1R^2: (a) no haya más de un átomo de oxígeno en el anillo; (b) no haya ningún resto hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, amino o alquilamino unido directamente a ningún átomo de nitrógeno del anillo; y (c) no haya ningún carbono del anillo que tenga un doble enlace con otro carbono del anillo y no forme parte de un sistema de anillo aromático unido a un átomo de oxígeno del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ilustran agonistas de $5HT_1$ que pueden usarse en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y hacen referencia a procedimientos para preparar dichos agonistas: Patente de Estados Unidos 5.545.644, expedida el 13 de agosto de 1996; Patente europea 776.323, concedida el 11 de febrero de 1998; Patente de Estados Unidos

5.618.834, expedida el 8 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial PCT/EP98/04176, que designa a los Estados Unidos y que se presentó el 1 de julio de 1998; Patente europea 503.440, concedida el 18 de junio de 1998; Patente de Estdos Unidos 4.816.470, expedida el 28 de marzo de 1989; Patente japonesa 9.423.197, concedida el 30 de marzo de 1994; Patente canadiense 1.241.004, concedida el 23 de agosto de 1988; Patente europea 497.512, concedida el 24 de septiembre de 1997; Patente de Estados Unidos 5.300.506, expedida el 15 de abril de 1994; Solicitud de Patente europea 711.769, publicada el 15 de mayo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO 94/2460, publicada el 3 de febrero de 1994; Patente de Estados Unidos 5.541.180, expedida el 30 de julio de 1996; Solicitud de Patente europea 591.280, publicada el 13 de abril de 1994; Patente europea 639.192, concedida el 15 de mayo de 1996; Solicitud de Patente europea 674.621, publicada el 4 de octubre de 1995 y Patente europea 486.666, concedida el 13 de agosto de 1997. Las patentes y solicitudes de patente anteriores se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las siguientes referencias están relacionadas con las propiedades farmacológicas de ciertos agonistas de $5HT_1$ mencionados anteriormente, en tanto que se emplean en realizaciones preferidas de esta invención:

Robert y col. Cephalagia 18(6): 406, julio/agosto de 1998;

Marathe y col., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, septiembre de 1998; Saxena y col., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 de junio de 1998; Goldstein y col., Cephalagia 18(6): 410, julio/agosto de 1998; Buchan y col., Cephalagia 18(6):410, julio/agosto de 1998; Block y col., Cephalagia 18(6): 409-10, julio/agosto de 1998; y Sheftell y col., Cephalagia 18(6): 403-4, julio/agosto 1998; Perry y col., Drugs (Nueva Zelanda) 55(6):889-922, junio 1998; Bomhof y col., Cephalagia (Noruega) 18(1): 33-7, enero de 1998; Klasson y col., Headaches (Estados Unidos) 37(10): 640-5, Nov./Dic. de 1997; Goldstein y col., Cephalagia (Noruega) 16(7): 497-502, Noviembre de 1996; Parsons y col., J. Cardiovasc. Pharmacol. (Estados Unidos) 32(2): 220-4, agosto de 1998; y Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, junio de 1997. Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las siguientes patentes y solicitudes de patente ilustran inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que pueden usarse, en combinación con un agonista de $5HT_1$, en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y se refieren a procedimientos para preparar dichos inhibidores: Patente de Estados Unidos 5.817.700, expedida el 6 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/28121, publicada el 7 de agosto de 1997; Patente de Estados Unidos 5.767.291, expedida el 16 de junio de 1998;

Patente de Estados Unidos 5.436.265, expedida el 25 de julio de 1995; Patente de Estados Unidos 5.474.995, expedida el 12 de diciembre de 1995; Patente de Estados Unidos 5.536.752, expedida el 16 de julio de 1996; Patente de Estados Unidos 5.550.142, expedida el 27 de agosto de 1996; Patente de Estados Unidos 5.604.260, expedida el 18 de febrero de 1997; Patente de Estados Unidos 5.698.584, expedida el 16 de diciembre de 1997; Patente de Estados Unidos 5.710.140, expedida el 20 de enero de 1998; Patente de Estados Unidos 5.840.746, expedida el 24 de noviembre de 1998; Solicitud de Patente británica 986430, presentada el 25 de marzo de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/28120, publicada el 7 de agosto de 1997; solicitud de Patente británica 9800689, presentada el 14 de enero de 1998; Solicitud de Patente británica 9800688, presentada el 14 de enero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO94/14977, publicada el 7 de julio de 1994; Solicitud de Patente mundial WO98/43966, publicada el 8 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/03484, publicada el 29 de enero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/41516, publicada el 24 de septiembre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/41511, publicada el 24 de septiembre de 1998; Solicitud de Patente británica 2.319.032, expedida el 13 de mayo de 1998; Solicitud de Patente mundial WO96/37467, publicada el 28 de noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/37469,

publicada el 28 de noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/36623, publicada el 21 de noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO98/00416, publicada el 8 de enero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/44027, publicada el 27 de noviembre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/44028, publicada el 27 de noviembre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/23786, publicada el 8 de agosto de 1996; Solicitud de Patente mundial WO97/40012, publicada el 30 de octubre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/19469, publicada el 27 de junio de 1996; Solicitud de Patente mundial WO97/36863, publicada el 9 de octubre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/14691, publicada el 24 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/11701, publicada el 3 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/13483, publicada el 9 de mayo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/37468, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/06840, publicada el 7 de marzo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO94/26731, publicada el 24 de noviembre de 1994; Solicitud de Patente mundial WO94/20480, publicada el 15 de Septiembre de 1994; Patente de Estados Unidos 5.006.549, expedida el 9 de abril de 1991; Patente de Estados Unidos 4.800.211, expedida el 24 de enero de 1989; Patente de Estados Unidos 4.782.080, expedida el 1 de noviembre de 1988; Patente de Estados Unidos 4.720.503,

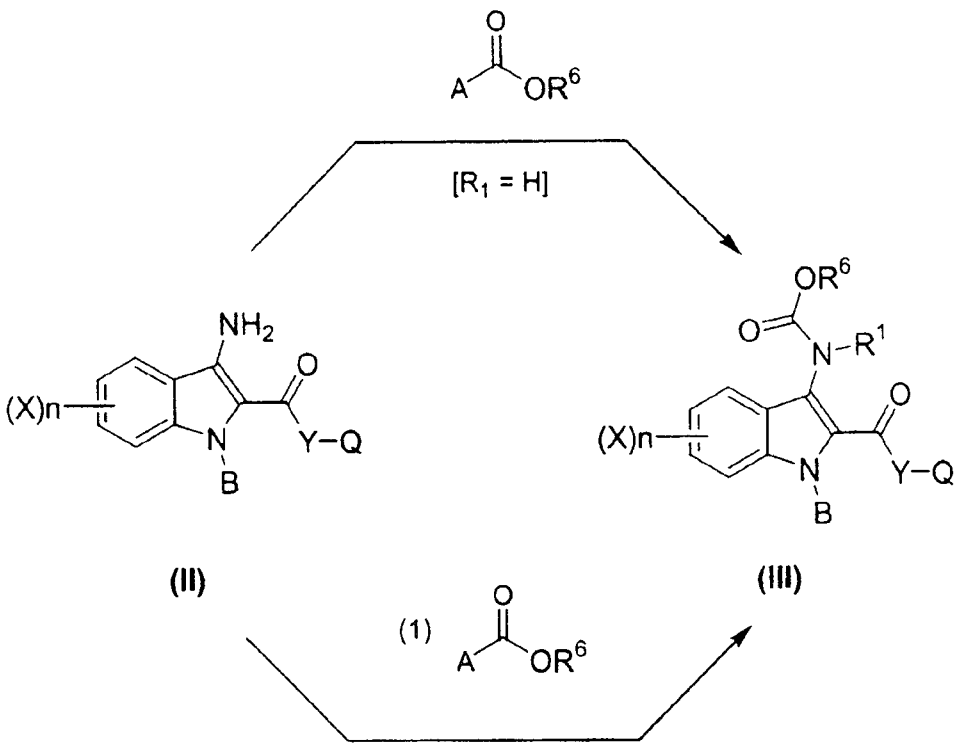
expedida el 19 de enero de 1988; Patente de Estados Unidos 4.760.086, expedida el 26 de julio de 1988; Patente de Estados Unidos 5.068.248, expedida el 26 de noviembre de 1991; Patente de Estados Unidos 5.859.257, expedida el 12 de enero de 1999; Solicitud de Patente mundial WO98/47509, publicada el 29 de octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/47890, publicada el 29 de octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/43648, publicada el 8 de octubre de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/25896, publicada el 18 de junio de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/22101, publicada el 28 de mayo de 1998; solicitud de Patente mundial WO98/16227, publicada el 23 de abril de 1998; Solicitud de Patente mundial WO98/06708, publicada el 19 de febrero de 1998; Solicitud de Patente mundial WO97/38986, publicada el 23 de octubre de 1997; Patente de Estados Unidos 5.663.180, expedida el 2 de septiembre de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/29776, publicada el 21 de agosto de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/29775, publicada el 21 de agosto de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/29774, publicada el 21 de agosto de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/27181, publicada el 31 de julio de 1997; Solicitud de Patente mundial WO95/11883, publicada el 4 de mayo de 1995; Solicitud de Patente mundial WO97/14679, publicada el 24 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO97/11704, publicada el

3 de abril de 1997; Solicitud de Patente mundial WO96/41645, publicada el 27 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO/41626, publicada el 27 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/41625, publicada el 27 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/38442, publicada el 5 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/38418, publicada el 5 de diciembre de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/36617, publicada el 21 de noviembre de 1996; Solicitud de patente mundial WO96/24585, publicada el 15 de agosto de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/24584, publicada el 15 de agosto de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/16934, publicada el 6 de junio de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03385, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/12703, publicada el 2 de mayo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/09304, publicada el 28 de marzo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/09293, publicada el 28 de marzo de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03392, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03388, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/03387, publicada el 8 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/02515, publicada el 1 de febrero de 1996; Solicitud de Patente mundial WO96/02486, publicada el 1 de febrero de 1996; Patente de Estados Unidos 5.476.944, expedida el 19 de

diciembre de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/30652, publicada el 16 de noviembre de 1995; Patente de Estados Unidos 5.451.604, publicada el 19 de septiembre de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/21817, publicada el 17 de agosto de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/21197, publicada el 10 de agosto de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/15315, publicada el 8 de junio de 1995; Patente de Estados Unidos 5.504.215, expedida el 2 de abril de 1996; Patente de Estados Unidos 5.508.426, expedida el 16 de abril de 1996; Patente de Estados Unidos 5.516.907, expedida el 14 de mayo de 1996; Patente de Estados Unidos 5.521.207, expedida el 28 de mayo de 1998; Patente de Estados Unidos 5.753.688, expedida el 19 de mayo de 1998; Patente de Estados Unidos 5.760.068, expedida el 2 de junio de 1998; Patente de Estados Unidos 5.420.343, expedida el 30 de mayo de 1995; Solicitud de Patente mundial WO95/30656, publicada el 16 de noviembre de 1995; Patente de Estados Unidos 5.393.790, expedida el 28 de febrero de 1995; y Solicitud de Patente mundial WO94/27980, publicada el 8 de febrero de 1994. Las patentes y solicitudes de patentes anteriores se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

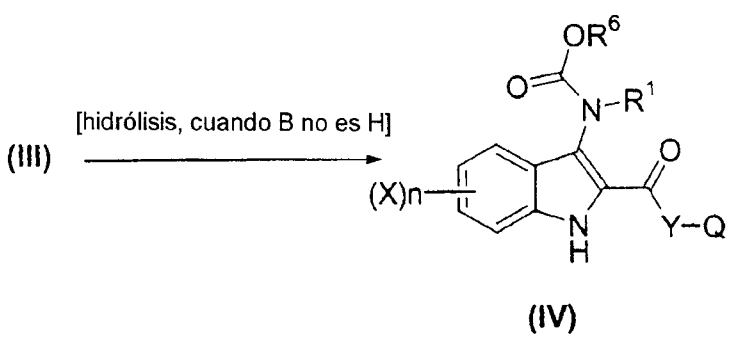
Un compuesto de fórmula general (I) puede prepararse por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos descritos

PROCEDIMIENTO A



[R1 no es H]

PROCEDIMIENTO B



(IV)

ESQUEMA 1

En el Esquema 1, B es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o similares. Los grupos R^1, R^6, X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento.

Por ejemplo, en el Procedimiento A o en la etapa 1 del Procedimiento B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A en la que A se define de tal forma que el compuesto de $R^6OC(O)$-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano o similares. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-

butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C pero, si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Como alternativa, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un ácido carboxílico, la amida intermedia obtenida a partir del Procedimiento A o de la etapa 1 del Procedimiento B puede prepararse fácilmente mediante el tratamiento del ácido carboxílico requerido con un compuesto de fórmula (II), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitación, 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éster

dietílico del ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. O, por ejemplo, en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu. Un reactivo de condensación adecuado en la reacción de Mitsunobu es un azodicarboxilato de di-alquilo (C_{1-4}) en presencia de una triarilfosfina, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo en presencia de trifenilfosfina. Los disolventes inertes a la reacción de elección incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, benceno, tolueno o similares. La temperatura de reacción preferiblemente está en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo, de 0 a 100°C, pero si es necesario, pueden adoptarse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

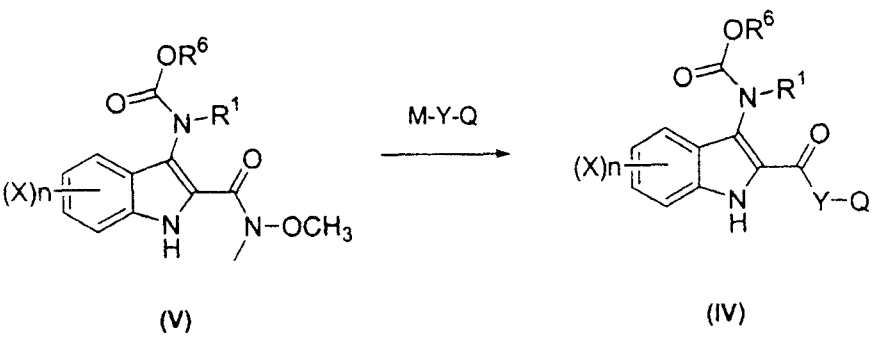
En la etapa 2 del Procedimiento B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D, en la que D se selecciona entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo

halo o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o *p*-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 250°C, normalmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente pero, si es necesario, pueden emplearse temperaturas menores o mayores. El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, puede emplearse un tiempo de reacción menor o mayor.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups*

in Organic Synthesis, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

Un compuesto de fórmula (IV) también puede prepararse de acuerdo con la etapa de reacción indicada en el Esquema 2.



(V) (IV)

ESQUEMA 2

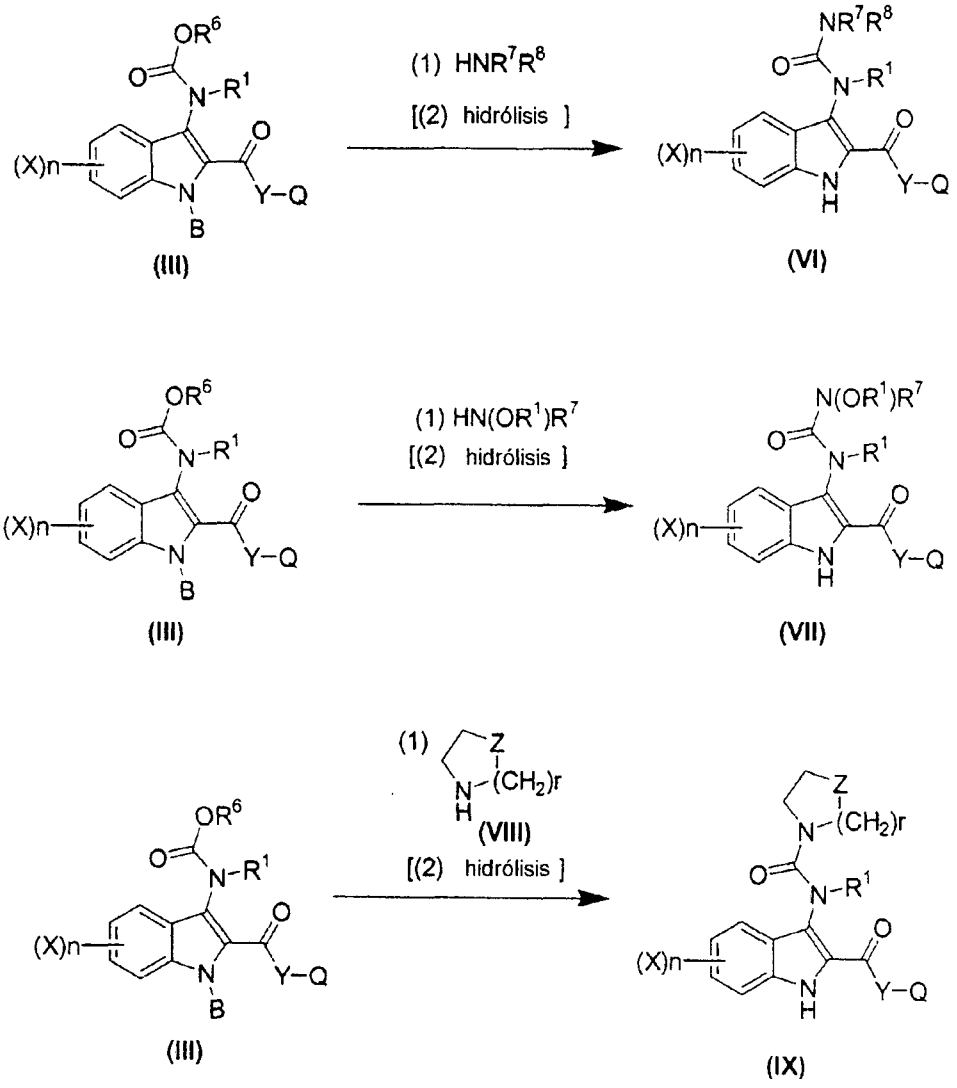
En el Esquema 2, X, Y, Q, R^1, R^6 y n son como se han definido anteriormente en este documento. El compuesto de fórmula (V) (amida) se usa sólo con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así pues, por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, M se define de tal forma que un compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, M puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos de Grignard o de metales alcalinos adecuados pueden

prepararse fácilmente, *in situ*, antes del uso, a partir de los materiales de partida apropiados, mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, éterdietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 150°C, normalmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente, de -40°C a temperatura ambiente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

El compuesto de fórmula (V) se puede obtener fácilmente mediante procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y que se describen de forma adecuada dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes.

En otra realización, los compuestos de fórmula (VI), los compuestos de fórmula (VII) y los compuestos de fórmula (IX), en los que R^1, R^6, R^7, R^8, X, Y, Q, n y r son como se han definido anteriormente en este documento y B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, se preparan de acuerdo con las etapas de reacción

indicadas en el Esquema 3.



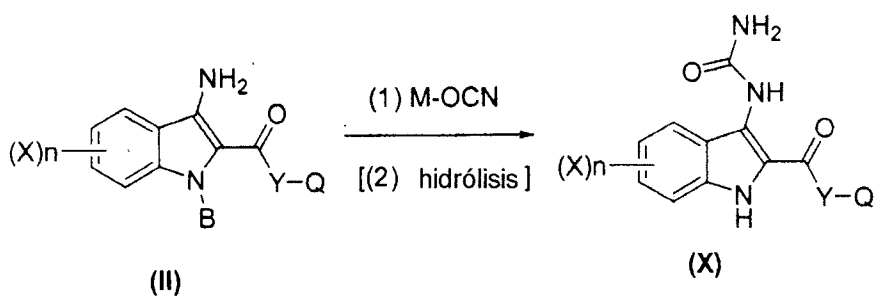
ESQUEMA 3

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula HNR^7R^8, un compuesto de fórmula $HN(OR^1)R^7$ o un compuesto de fórmula (VIII). Los

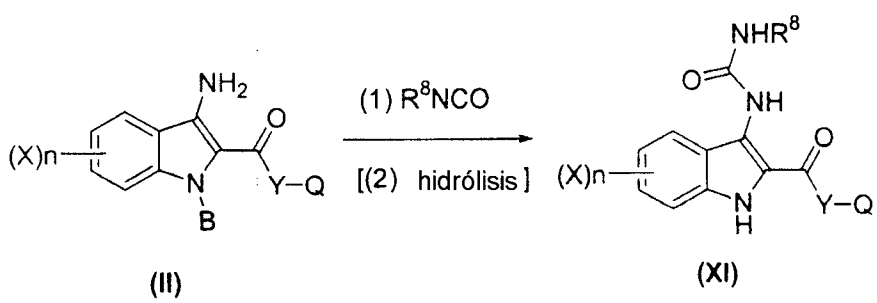
reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilformamida o similares. Si es necesario, la reacción se realiza en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, o un amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, si es necesario, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

En otra realización, los compuestos de fórmula (X) y los compuestos de fórmula (XI), en los que R^8, X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento y B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, se preparan de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 4.



(II) (X)



(II) (XI)

ESQUEMA 4

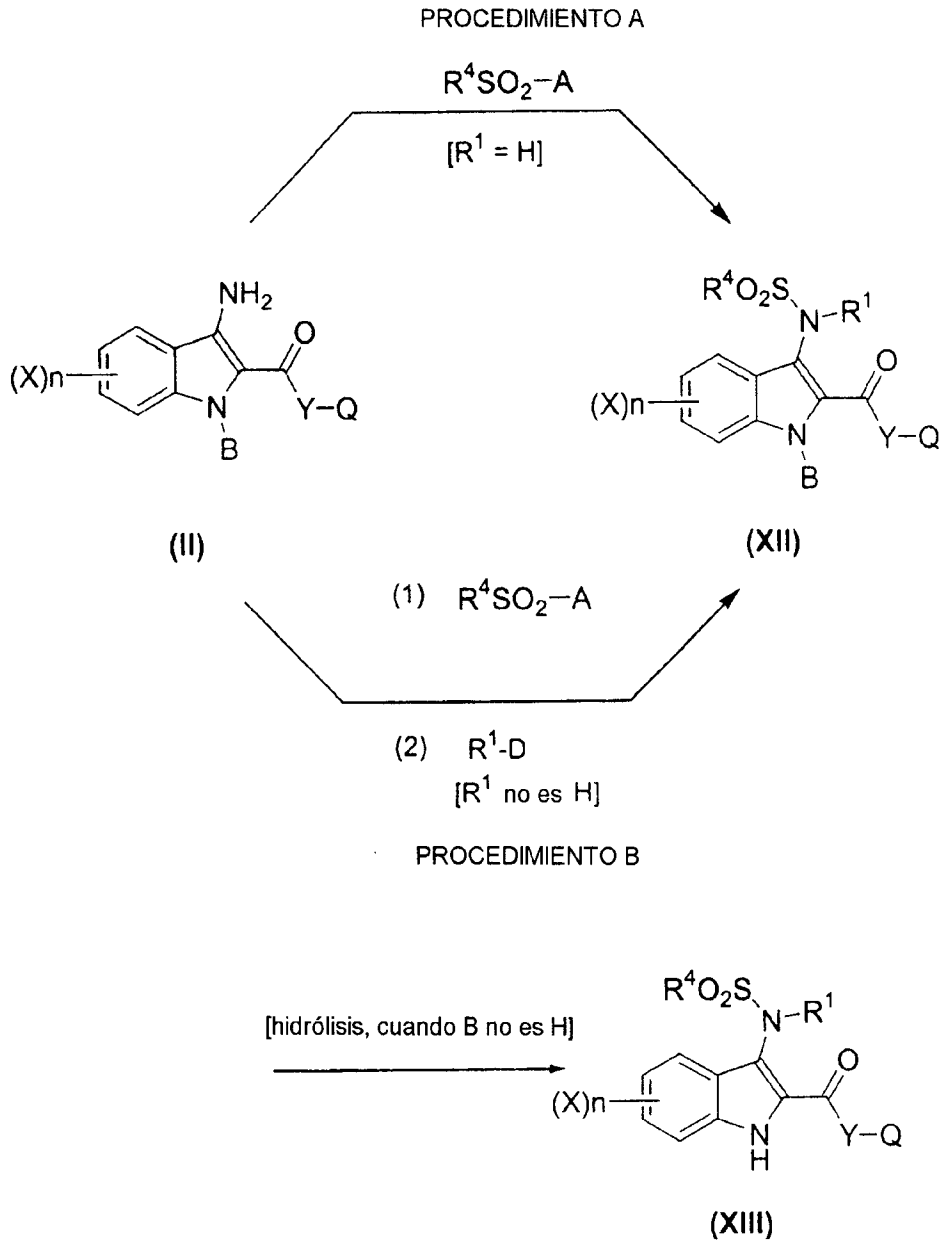
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula M-OCN, o un compuesto de fórmula R^8NCO. En un compuesto de fórmula M-OCN, M se define de tal forma que un compuesto de fórmula M-OCN sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, M puede ser sodio o potasio.

Los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, diclorometano o similares. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas superiores o inferiores. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups*

in Organic Synthesis, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

En otra realización, un compuesto de fórmula (XIII) se prepara de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 5.



ESQUEMA 5

En el Esquema 5, B es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-

butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo o similares. El grupo Q, X, R^1 y n son como se han definido anteriormente en este documento.

Por ejemplo, en el Procedimiento A o en la etapa 1 del Procedimiento B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^4SO_2-A en la que A se define de tal forma que el compuesto R^4SO_2-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, un anhídrido de ácido sulfónico o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula R^4SO_2-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, los reactantes pueden calentarse conjuntamente en ausencia o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano o similares. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en presencia o en ausencia de un

disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. En las condiciones de reacción descritas anteriormente en este documento, el intermedio de indol puede aislarse como el intermedio sulfonilamino mono-sustituido, como el intermedio sulfonilamino di-sustituido, o como una mezcla de las mismos, y en esta forma es como se usa preferiblemente en la siguiente etapa sin aislamiento.

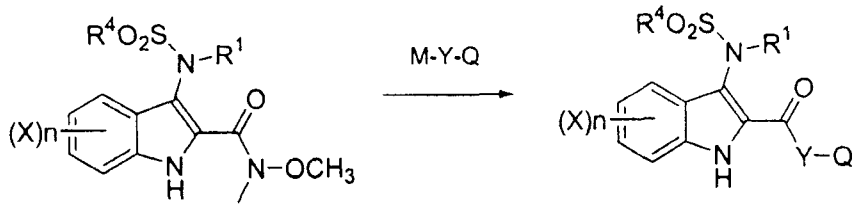
En la etapa 2 del Procedimiento B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D en la que D se selecciona entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o *p*-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente,

la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 250°C, normalmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente en este documento, el grupo B puede eliminarse por varios procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley y Sons, Inc. 1991, págs. 309-405). En estas condiciones de reacción, se produce concomitantemente

la fácil escisión de uno de los grupos sulfonilo del intermedio de sulfonilamino di-sustituido.

Un compuesto de fórmula (XIII) también puede prepararse de acuerdo con la etapa de reacción indicada en el Esquema 6.



(XIV) (XIII)

ESQUEMA 6

En el Esquema 6, X, Q, R^1, R^4 y n son como se han definido anteriormente en este documento. El compuesto de fórmula (XIV) (amida) se usa sólo con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así pues, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, M se define de tal forma que el compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, M puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos de Grignard o de metal alcalino adecuados pueden prepararse fácilmente, *in situ*, antes del uso, a partir de

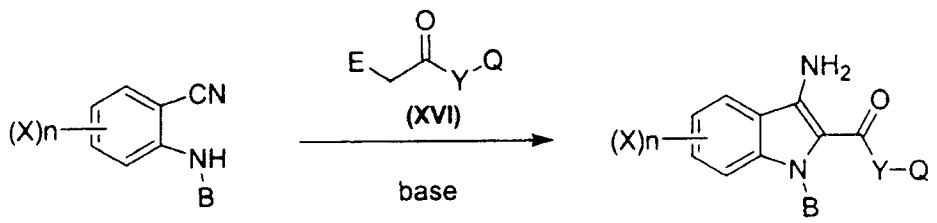
los materiales de partida apropiados, por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -100 a 150°C, normalmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente, de -40°C a la temperatura ambiente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

El compuesto de fórmula (XIV) se puede obtener fácilmente por procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y que se describen de forma adecuada dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes.

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por varios procedimientos sintéticos conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos, como se describe posteriormente en este documento, son ilustrativos y no limitan el alcance de la invención en forma alguna.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en la que B,

X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento, se puede obtener fácilmente a partir del 2-aminobenzonitrilo (XV) apropiado como se ilustra en el Esquema 7 (Por ejemplo, véase E. E. García, L. E. Benjamín y R. Ian Fryer, *J. Heterocycl. Chem.*, 10, 51 (1973)).



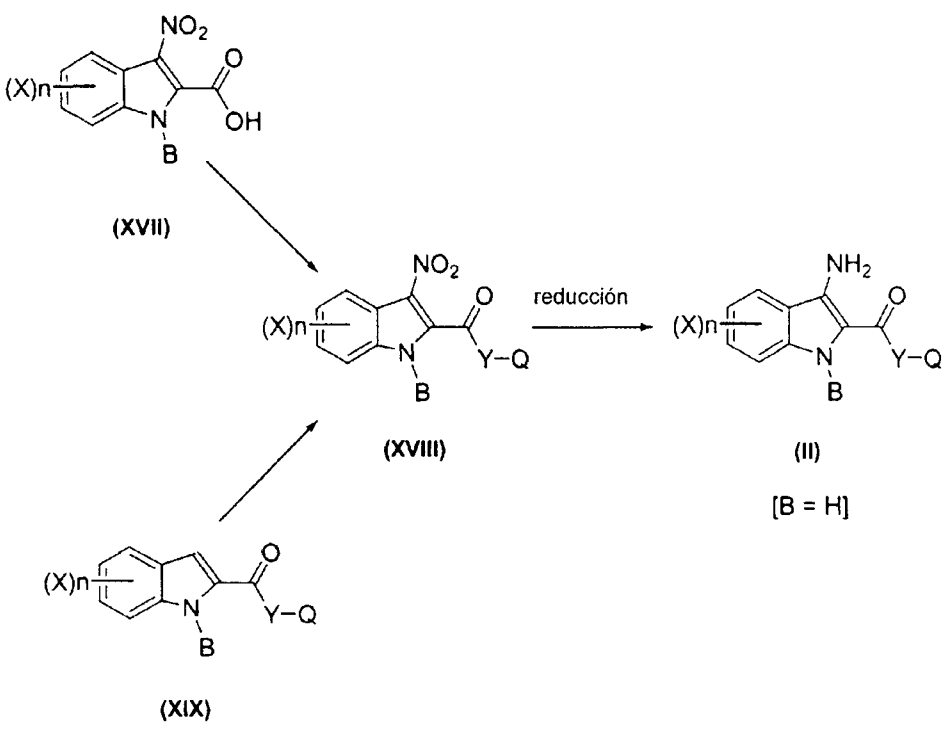
(XV) (II)

ESQUEMA 7

Así pues, el 2-aminobenzonitrilo requerido (XV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI), en la que Y y Q son como se han definido anteriormente en este documento y E es halo, preferiblemente, yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonado o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano o tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción

preferiblemente están en el intervalo de -40 a 250°C, normalmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción en general son de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (II) en la que X, Y, Q y n son como se han definido anteriormente en este documento y B es hidrógeno, puede prepararse de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 8.



ESQUEMA 8

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir del compuesto nitro requerido de fórmula (XVIII), mediante reducción en presencia de un agente reductor adecuado por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, cloruro de estaño (II) en etanol (F. D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 25, 839 (1984)), hierro - cloruro amónico en etanol acuoso (K. Ramadas y N. Srinivasan, *Synth. Commun.*, 22, 3189 (1992)), o polvo de cinc o hierro en ácido acético (E. Wertheim, *Org. Synth. Coll. Vol. 2.*, 160 (1943)), o por hidrogenolisis catalítica. Los catalizadores preferidos son, por ejemplo, paladio sobre carbón o Níquel Raney (C. F. H. Allen y J. Vanallan, *Org. Synth. Coll. Vol. 3.*, 63 (1955)). El compuesto nitro de fórmula (XVIII) se puede obtener fácilmente por procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y que se describen de forma adecuada en los ejemplos adjuntos no limitantes.

El material de partida adecuado de las fórmulas en las síntesis generales mencionadas anteriormente puede obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La preparación de tales materiales de partida se describe dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes que se proporcionan sólo con fines

ilustrativos. Como alternativa, los materiales de partida requeridos pueden obtenerse por procedimientos análogos a los descritos más adelante en este documento o por modificaciones de los mismos.

Los productos que se tratan en las síntesis generales mencionadas anteriormente e ilustradas en los ejemplos experimentales descritos en este documento después pueden aislarse por procedimientos convencionales, y la purificación puede conseguirse por medios convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, tales como técnicas de destilación, cristalización o cromatografía.

Ciertos compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. La presente invención contempla todos tales estereómeros posibles, así como sus formas racémicas y enantioméricamente puras resueltas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son aquellas que forman sales de adición no tóxicas tales como, pero sin limitación, las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, acetato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, fumarato, glucuronato, hipurato, lactato, tartrato, sacarato,

succinato, maleato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, fosfato y pamoato (es decir, 4,4'-metileno-*bis*-(3-hidroxi-2-naftoato)). Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas convencionales.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden formar cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo apropiado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o en un disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de los mismos o similares.

Dentro del alcance de esta invención también se incluyen bioprecursores (también denominados profármacos) de los compuestos de fórmula (I). Un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) es un derivado químico del mismo que se convierte fácilmente de nuevo en el compuesto parental de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) se convierte de nuevo en el compuesto parental de fórmula (I) después de que el bioprecursor se haya administrado y haya sido absorbido por un mamífero, por ejemplo, por un ser humano. Cuando los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden formar

solvatos tales como hidratos, tales solvatos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Un ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I) en la que la 1ª posición del anillo de indol está sustituida con un grupo seleccionado entre hidroximetilo, -C(O)-alquilo C_{1-4}, -C(O)-(NH_2)CH-(alquilo C_{1-4}), -C(O)-fenilo, -CH_2NHC(O)-arilo, -CH_2-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-alquilo C_{1-4}, -alquil-C_{1-4}-piridilo, -C(O)CH_2NR_2 y -CH_2N(alquilo C_{1-4})$_2$.

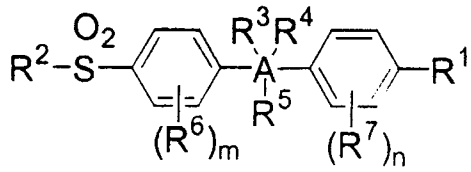
Otro ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I) en la que el grupo carboxilo está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4}, -CH_2-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-alquilo-C_{1-4}, -CH_2-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CH_2C(O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CH_2-alquilo C_{1-4}-O-C(O)-O-alquilo C_{1-4}, etil-OH y -CH_2CO_2H.

Los compuestos de fórmula general (XX) pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas. Los siguientes ejemplos representativos que se describen más adelante en este documento, son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención en forma alguna. A menos que se indique otra cosa, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente en este documento.

1) Síntesis del Compuesto (XX) mediante la Formación del Anillo A.

El Compuesto (I) puede sintetizarse por una diversidad

de procedimientos de formación del anillo A.

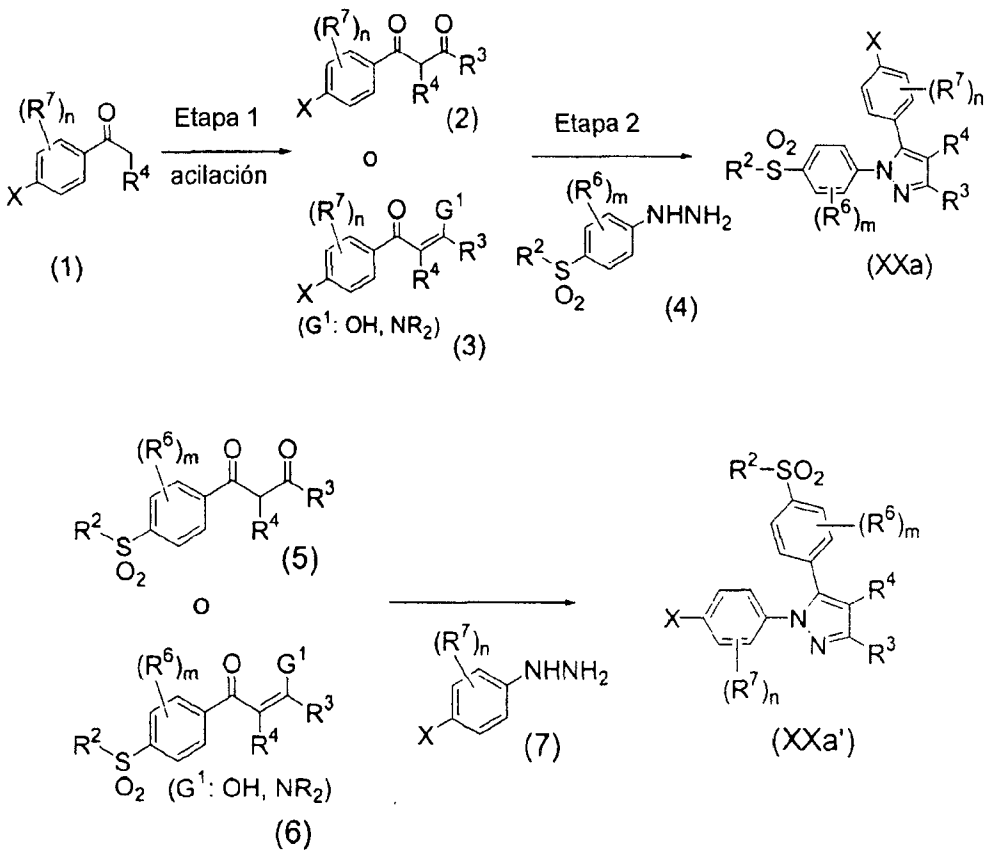


(I)

Pirazol:

Cuando A es un anillo de pirazol, el pirazol (Ia) puede prepararse a partir de una 1,3-dicetona apropiada o sus equivalentes (2 ó 3) y fenilhidrazina (4), como se muestra en el esquema 9.

ESQUEMA 9



En la etapa 1, la cetona (1) se trata con una base (por ejemplo, NaOMe, NaH y Me_3Si_2NLi, preferiblemente NaOMe, representando Me metilo) y un reactivo acilante (por ejemplo, éster o equivalente de éster tal como acilimidazol, dialquilamida y dialquilacetal), en un disolvente tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, diclorometano y metil terc-butil éter, para formar la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) (G^1 es OH o NR_2: R = alquilo C_{1-4}). En el Esquema I, X es R^1, cloro, bromo u OH.

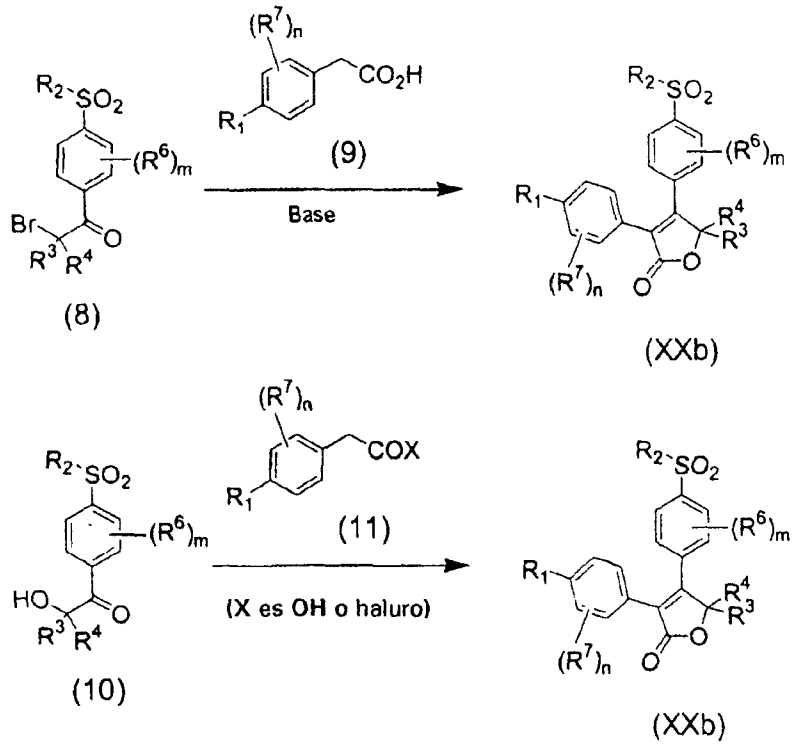
En la etapa 2, la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) se trata con la sal (tal como la sal clorhidrato, bromhidrato, sulfato y oxalato) o la base libre del derivado de hidrazina (4), en un disolvente prótico anhidro tal como etanol o ácido acético, a la temperatura de reflujo, durante un período de 2 a 20 horas, produciendo el compuesto de pirazol (XXa).

Los materiales de partida (1) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por el procedimiento descrito en *Aust. J. Chem.*, 1977, *30*, 229 y *Heterocycles*, 1990, *31*, 1951, los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. El pirazol regioisomérico (XXa') también puede prepararse a partir de la correspondiente 1,3-dicetona (5) o equivalente de 1,3-dicetona (6) y fenilhidrazina (7), lo cual es bien conocido en la técnica.

Furanona:

La furanona (XXb) puede prepararse a partir de la aril bromometil cetona (8) y el ácido aril acético (9).

ESQUEMA 10



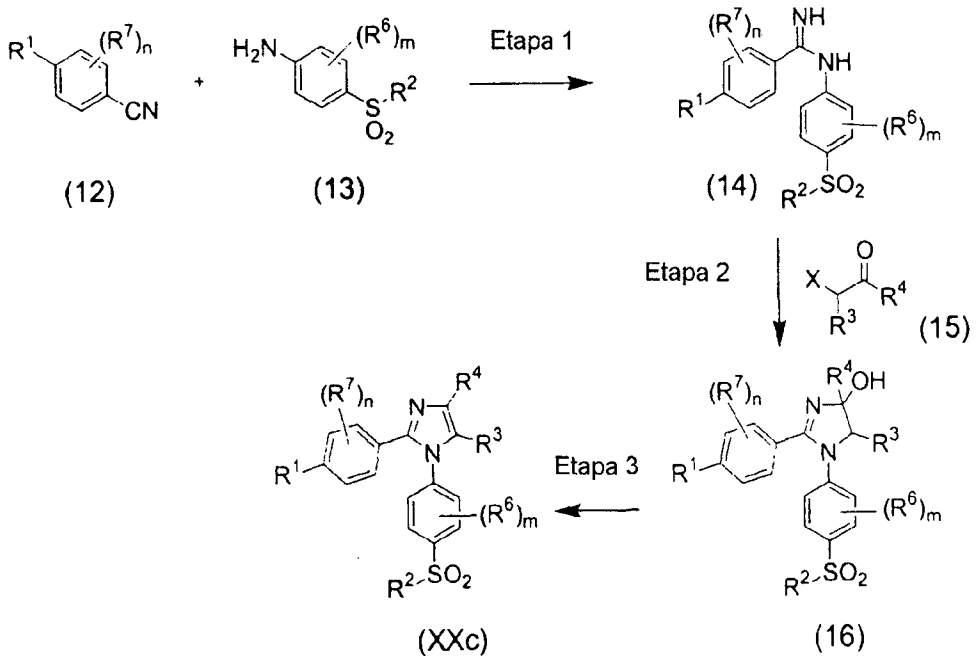
Como se muestra en el Esquema 10, una aril bromometil cetona (8) apropiadamente sustituida se hace reaccionar con un ácido arilacético (9) apropiadamente sustituido en un disolvente tal como acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano y éter dietílico, en presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina, y después se trata con 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) produciendo la furanona (XXb). La α-bromometilcetona (8) puede obtenerse fácilmente mediante halogenación de la correspondiente acetofenona, lo cual es bien conocido en la técnica.

La furanona (XXb) también puede prepararse mediante la

reacción de α-hidroxi cetona (10) con (11) (X=OH) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida y meto-p-toluenosulfonato, y el tratamiento adicional con una base tal como DBU.Imidazol:

El Imidazol (XXc) puede prepararse mediante la reacción de la amidina (14) y la α-halocetona (15), seguido de la deshidratación como se muestra en el Esquema 11.

ESQUEMA 11I



En la etapa 1, la reacción del nitrilo sustituido (12) con fenilamina primaria (13) en presencia de reactivos de alquilaluminio tales como trimetilaluminio, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio o cloruro de dietilaluminio, en

presencia de disolventes inertes tales como tolueno, benceno y xileno, proporciona la amidina (14).

En la etapa 2, la reacción de la amidina (14) con la α-halocetona (15) (siendo X bromo o cloro) en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico y bicarbonato potásico, o aminas terciarias impedidas tales como N,N'-diisopropiletilamina, en presencia de disolventes inertes tales como isopropanol, acetona y dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, durante 30 minutos a 2 días, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C durante 30 minutos a 8 horas, proporciona el 4,5-dihidroimidazol (16).

El 4,5-dihidroImidazol (16) obtenido puede deshidratarse en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido 4-toluenosulfónico, el ácido trifluoroacético y ácidos minerales (tales como el ácido clorhídrico) formando el Imidazol 1,2-disustituido (XXc) de esta invención (etapa 3). Los disolventes adecuados para esta etapa de deshidratación son, por ejemplo, tolueno, xileno o benceno. Un compuesto (XXc) en el que R^2 es amino puede prepararse mediante el uso de un compuesto (XXc) en el que R_2 es metilo, por ejemplo, por el procedimiento de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201).

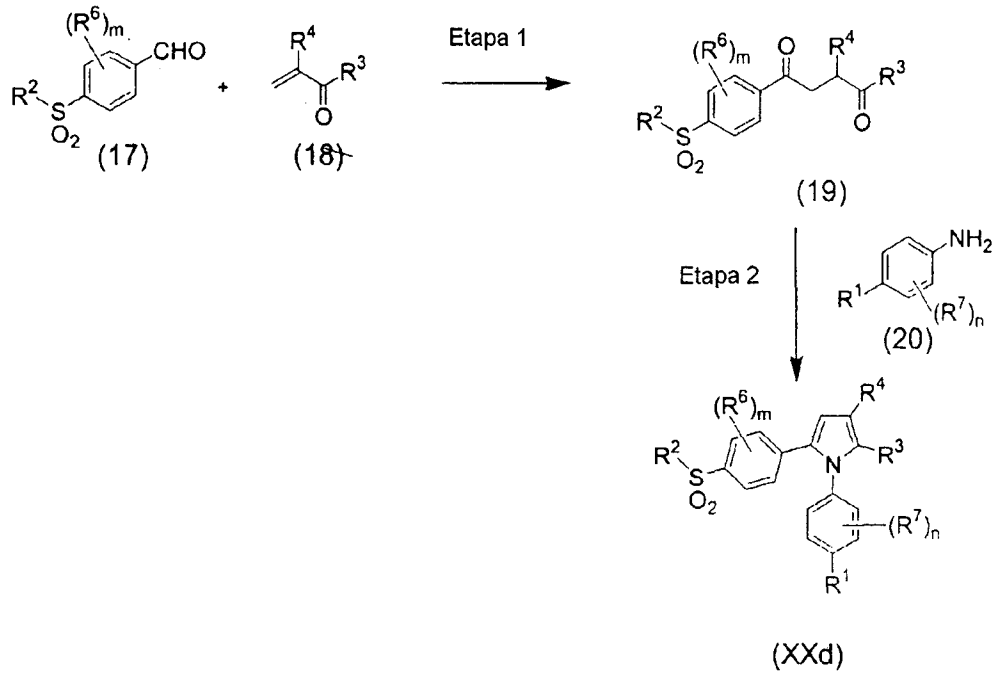
En algunos casos, el intermedio (16) no puede aislarse

fácilmente. La reacción, en las condiciones descritas anteriormente, se realiza produciendo directamente el Imidazol (XXc).

Pirrol:

El pirrol puede prepararse mediante el procedimiento de Paal-Knorr, que es bien conocido en la técnica (Esquema 12).

ESQUEMA 12

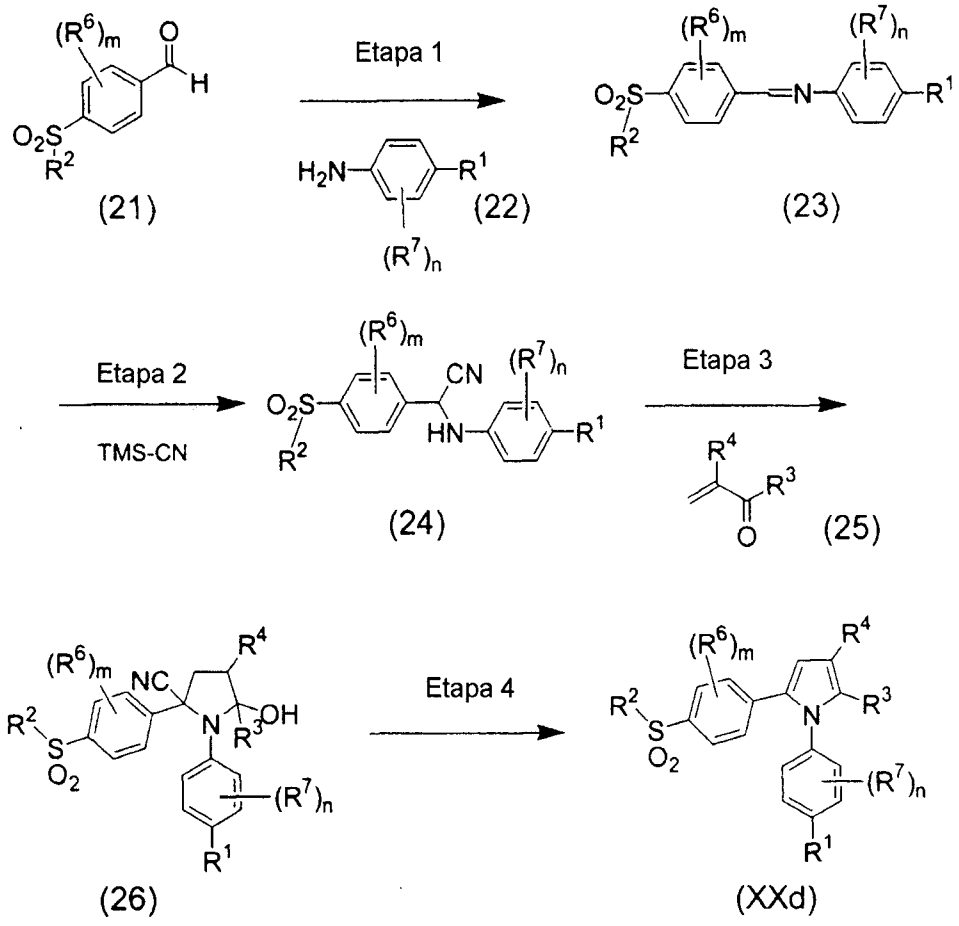


La preparación de la 1,4-dicetona (19) adecuada mediante la reacción de Stetter (para una revisión de la reacción de Stetter, véase *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, *15*, 639.), seguida de calentamiento con aminas apropiadas (20) en la condensación de Paal-Knorr, proporciona el pirrol (XXd). La reacción de Stetter del benzaldehído sustituido (17) con la

cetona α,β-insaturada (18) usando el catalizador de sal de tiazolio en presencia de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, proporciona la 1,4-dicetona (19). Los disolventes adecuados para esta reacción son metanol, etanol o isopropanol. La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, durante un período de 15 minutos a 2 días, preferiblemente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C, durante un período de 30 minutos a 1 día. La condensación de la 1,4-dicetona (19) con la arilamina (20) en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido 4-toluenosulfónico proporciona el pirrol (Id). Son disolventes adecuados para esta etapa de condensación, por ejemplo, el tolueno, el xileno o el benceno. Un compuesto de (XXd) en el que R^2 es amino puede prepararse mediante el uso de un compuesto (XXd) en el que R^2 es metilo, por ejemplo, por el procedimiento de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

Como alternativa, el pirrol (XXd) puede prepararse como se muestra en el Esquema V.

ESQUEMA 13



En la etapa 1, puede prepararse una aldimina (23) mediante la condensación de deshidratación de un benzaldehído (21) con una anilina (22) en un disolvente inerte. La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como el hexano y el heptano; hidrocarburos aromáticos tales como el benceno y el tolueno; hidrocarburos halogenados tales como el cloruro de metileno y el cloroformo; éteres tales como el éter dietílico, el

tetrahidrofurano y el dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol. Entre estos disolventes, puede ser preferible el alcohol. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 5°C a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, durante un período de 10 minutos a 20 horas, más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la etapa 2, puede prepararse un anilinonitrilo (24) mediante la adición de cianuro de hidrógeno a la aldimina (23) preparada como se ha descrito en la etapa 1. La reacción puede realizarse haciendo reaccionar la aldimina (23) con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de estaño y cloruro de cinc, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 5°C a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, durante un período de 10 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 1 a 20 horas.

En las etapas 3 y 4, el pirrol (XXd) puede prepararse mediante la reacción del anilinonitrilo (24), preparado como se ha descrito en la etapa 2, con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) para obtener un compuesto de pirrolidina (26), que después puede deshidratarse y deshidrogenocianarse.

En la etapa 3, la reacción puede realizarse haciendo

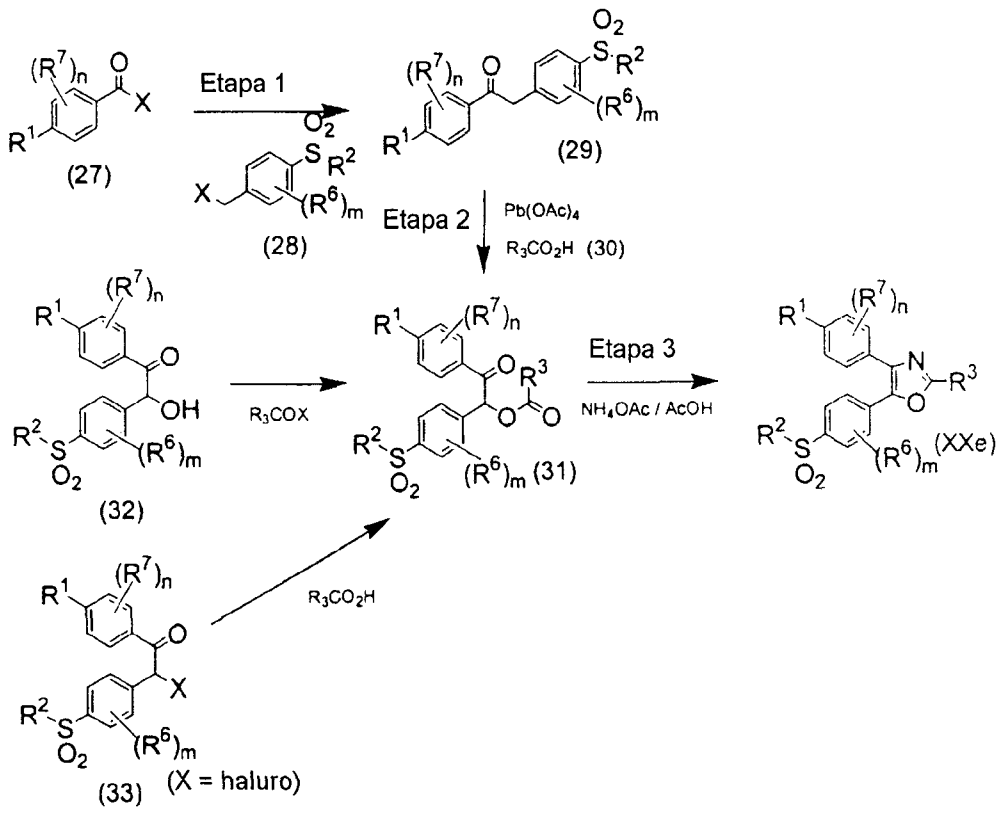
reaccionar el anilinonitrilo (24) con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) en presencia de una base, tal como amida de litio, amida sódica, amida potásica, bis(trimetilsilil)amida de litio y metóxido sódico, preferiblemente bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a la temperatura ambiente, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la etapa 4, los pirroles (XXd) pueden prepararse mediante la deshidratación y deshidrogenocianación del compuesto de pirrolidina (26). Esto puede conseguirse calentando el producto bruto obtenido por evaporación del disolvente del producto de la etapa 3, o calentando el material bruto obtenido por la extracción, a una temperatura de 80°C a 250°C, en presencia o ausencia de un disolvente, después de que haya terminado la reacción de la etapa 3. Serían disolventes adecuados el tolueno, xileno, diglime, éter difenílico, dimetilformamida y similares.

Oxazol:

El oxazol (XXe) puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema 14.

ESQUEMA 14



En la etapa 1, la cetona (29) puede prepararse mediante la reacción del haluro de ácido (27) con haluro de 4-sulfonilbencilo (preferiblemente, X=Cl o Br) (28), en presencia de un metal tal como cinc y magnesio, preferiblemente cinc, en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, benceno y tolueno, a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 50°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas. En esta reacción puede

usarse un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio. En la etapa 2, la α-carboniloxi cetona (31) puede prepararse mediante la reacción de la cetona (29), preparada como se ha descrito anteriormente, con un ácido carboxílico apropiado (30), en presencia de acetato de plomo (IV) y acetato de manganeso (III) y en presencia o ausencia de un disolvente, pero cuando se usa un disolvente, el adecuado sería benceno, tolueno y xileno. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 50°C a 120°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

El oxazol (XXe) puede prepararse mediante calentamiento de la α-carboniloxi cetona (31) en un ácido alquilcarboxílico inferior tal como el ácido acético, el ácido fórmico y el ácido propiónico, en presencia de acetato amónico, formiato amónico y carbonato amónico, preferiblemente acetato amónico.

Como alternativa, la α-carboniloxi cetona (31) puede prepararse a partir de la correspondiente α-hidroxi cetona (32) o α-halo cetona (33) mediante reacción con un haluro de ácido o ácido carboxílico apropiados, en presencia de una base tal como piridina y trietilamina, en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno y cloroformo, a una temperatura de -10°C a 100°C. La correspondiente α-hidroxi cetona (32) o α-halo cetona (33) puede prepararse mediante

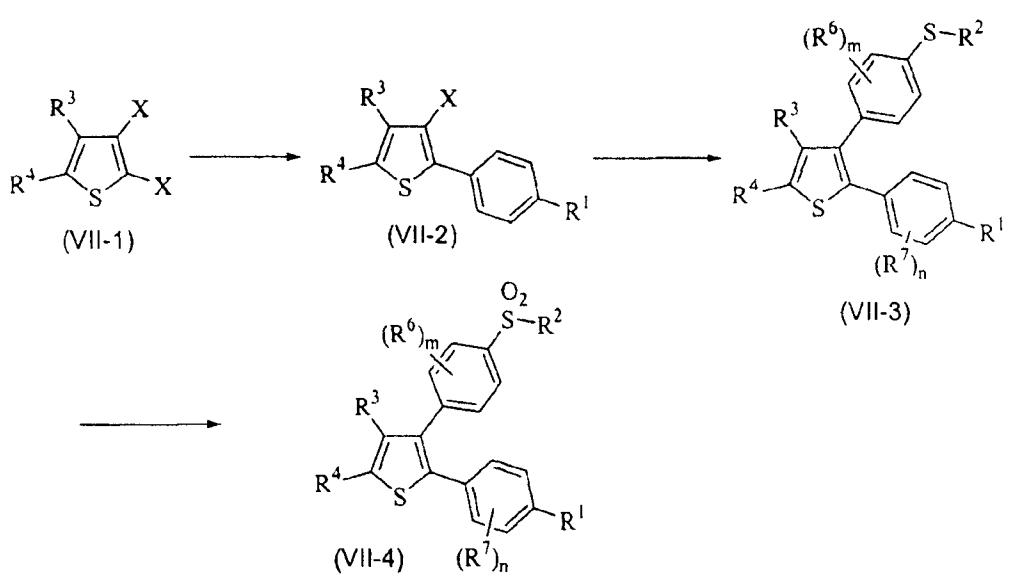
oxidación de la cetona (29) usando diacetato de yodobenceno, o mediante halogenación de la cetona usando bromo, cloro y *N*-bromosuccinimida en presencia de un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno y tolueno. Un compuesto (XXe) en el que R^2 es amino puede prepararse usando un compuesto (XXe) en el que R^2 es metilo, por ejemplo, mediante el procedimiento de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201).

El oxazol regioisomérico puede prepararse a partir del correspondiente haluro de ácido sulfonilbenzoico y haluro de bencilo.

Tiofeno:

Los análogos de tiofeno pueden prepararse como se muestra en el Esquema 15.

ESQUEMA 15



El acoplamiento de Suzuki de 2,3-dihalotiofeno (VII-1) con ácido 4-(aril- o heteroaril)fenilborónico, seguido del segundo acoplamiento con ácido 4-(R^2-tio)fenilborónico, proporciona 2-[4-(aril o heteroaril)fenil]-3-[4-(metiltio)fenil]tiofeno. El tiofeno obtenido (VII-3) puede oxidarse por los procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar los análogos de metilsulfonilo (VII-4).

Como alternativa, en esta reacción pueden usarse otros reactivos de arilmetal tales como reactivo de aril-Grignard, reactivo de arilcinc, reactivo de arilestaño o reactivo de arilsililo, en lugar de ácido arilborónico.

La reacción de ácido arilborónico con 2,3-dihalotiofeno puede realizarse en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano o dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido potásico, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato sódico o una combinación de agua y un solo disolvente, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Suzuki (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y dicloro bis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 60 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

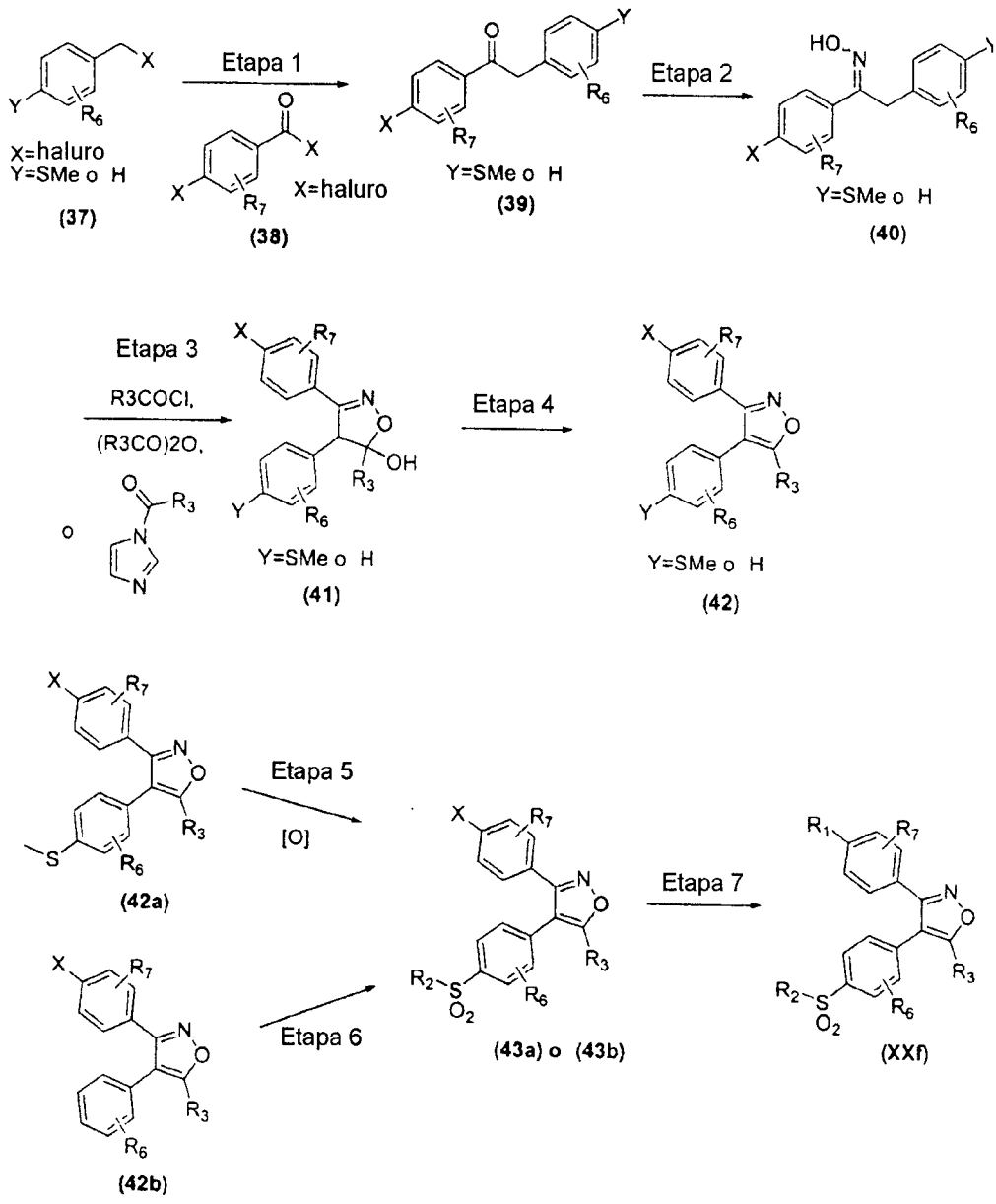
Isoxazoles:

Cuando A es un anillo de isoxazol, los derivados de isoxazol (XXf), (XXg) y (XXg') pueden prepararse a partir de las oximas apropiadas (40) y (47) como se muestra en los esquemas 16 y 17.

3,4-Difenilisoxazoles;

La síntesis de 3,4-difenilisoxazol se muestra en el esquema 16.

ESQUEMA 16



En la etapa 1, la cetona (39) puede prepararse a partir del haluro de bencilo (37) y el haluro de ácido (38), de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 de la

síntesis de oxazol (Esquema 14).

En la etapa 2, la oxima (40) puede obtenerse mediante tratamiento de la cetona (39) con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base tal como acetato sódico, en un disolvente inerte tal como agua, metanol, etanol, i-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico o una mezcla de los disolventes descritos anteriormente, preferiblemente una mezcla de agua y etanol. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a la temperatura de reflujo, durante un período de 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la etapa 3, el 4,5-dihidroisoxazol (41) puede prepararse mediante C-acilación de la oxima (40), seguido de una ciclación espontánea. Esta reacción puede realizarse mediante la reacción de la oxima (40) con un haluro de acilo, anhídrido de ácido, N-acilimidazol y carboxamida, en presencia de una base tal como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica y bis(trimetilsilil)amida potásica, preferiblemente diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano, a una temperatura de -78°C a 100°C,

preferiblemente de -78°C a la temperatura ambiente, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la etapa 4, el isoxazol (42) puede obtenerse mediante deshidratación del dihidroisoxazol (41) usando ácido. Esto puede conseguirse calentando el dihidroisoxazol (41) con ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido polifosfórico, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, diglIme, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o similares, a una temperatura de aproximadamente 40°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a 100°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la etapa 5, la sulfona (43a) puede prepararse mediante oxidación del sulfuro (42a). Esa reacción puede realizarse con un oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, en un disolvente inerte tal como cloroformo, tetraclorocarbono, diclorometano o ácido acético, preferiblemente diclorometano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante un período de 15 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la etapa 6, la sulfonamida (43b) puede prepararse haciendo reaccionar posteriormente el isoxazol (42b) con ácido clorosulfónico a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a 70°C, durante un período de 15 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas, vertiendo la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y amoniaco concentrado.

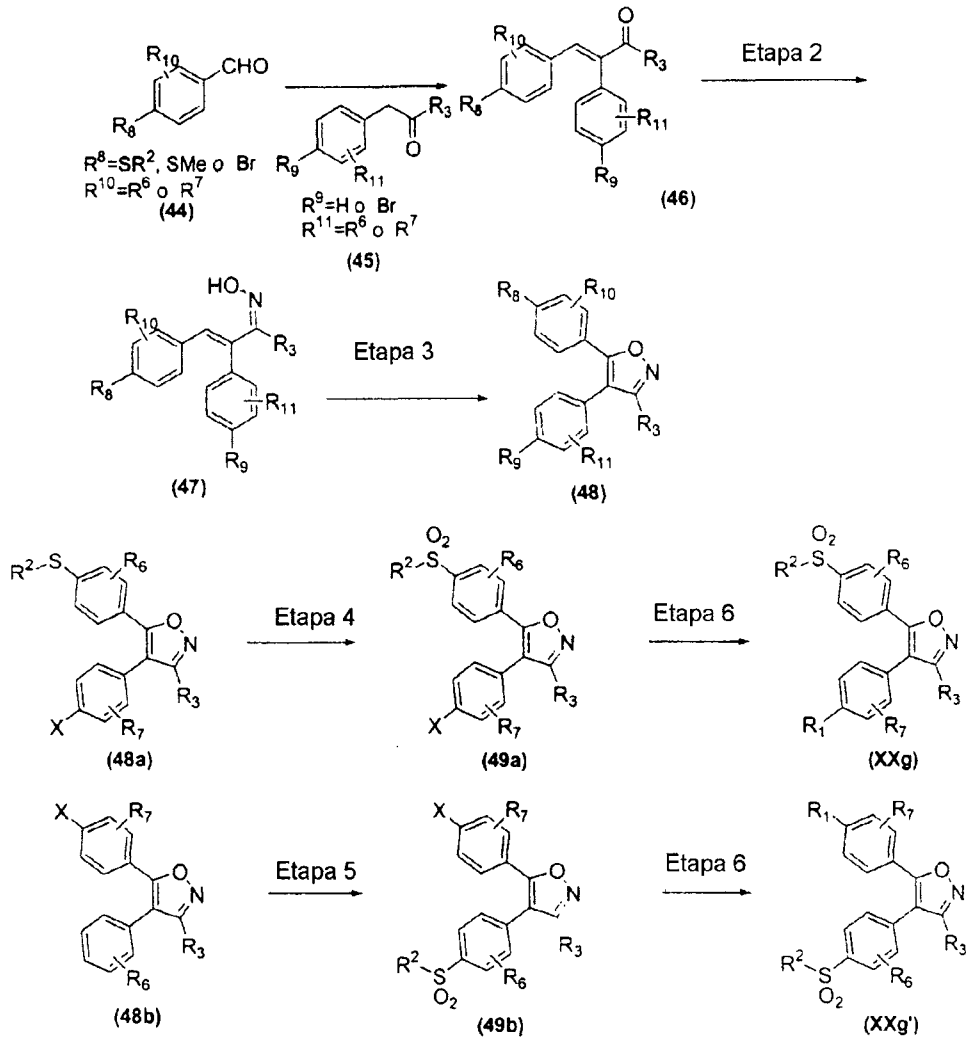
En la etapa 7, el isoxazol (XXf) puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento cruzado del isoxazol (43), como se describe más adelante en este documento.

El isoxazol regioisomérico puede prepararse a partir del correspondiente haluro de 4-metiltiobenzoílo y haluro de 4-bromobencilo.

4,5-Difenilisoxazoles;

La síntesis de 4,5-difenilisoxazol se muestra en el esquema 17.

ESQUEMA 17



En la etapa 1, la cetona α,β-insaturada (46) puede prepararse mediante reacción aldólica del benzaldehído (44) con la cetona (45), seguido de β-eliminación, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, hidruro potásico, amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio,

bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida potásica, bis(trimetilsilil)amida sódica, piperidina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), preferiblemente piperidina, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno y sulfóxido de dimetilo, preferiblemente benceno y tolueno. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de 15 minutos a 50 horas, preferiblemente de 1 hora a 30 horas.

En la etapa 2, la oxima (47) puede obtenerse a partir de la cetona (46) de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 en la sección de 3,4-difenilisoxazol.

En la etapa 3, el isoxazol (48) puede prepararse mediante el tratamiento de la oxima (47) con una mezcla de yodo y yoduro potásico, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato ácido sódico, carbonato ácido potásico y su solución acuosa, en un disolvente apropiado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, sulfóxido de dimetilo y N,N-dimetilformamida, preferiblemente tetrahidrofurano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo,

preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de 15 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

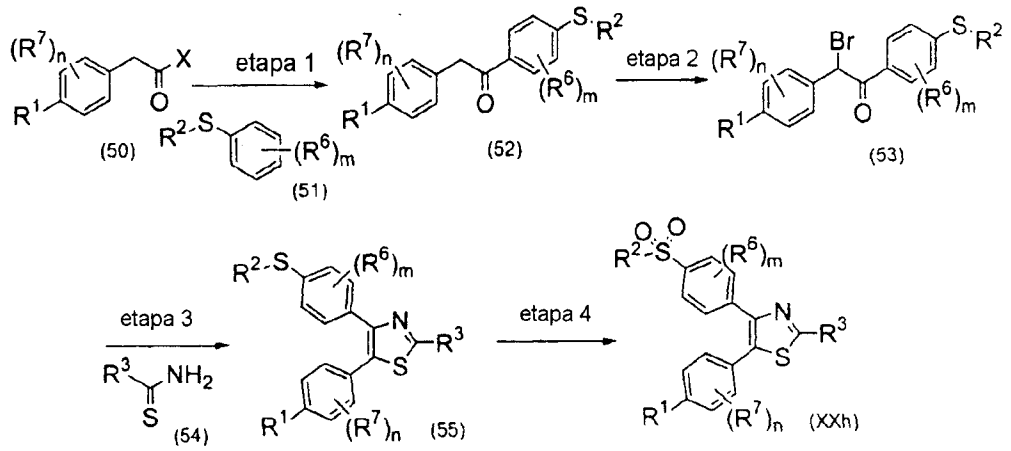
En la etapa 4, la sulfona (49a) puede obtenerse a partir del sulfuro (48a), de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la etapa 5, la sulfonamida (49b) puede obtenerse a partir del isoxazol (48b), de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la etapa 6, los isoxazoles (XXg) y (XXg') pueden obtenerse, respectivamente, a partir de los isoxazoles (49a) y (49b), mediante la reacción de acoplamiento cruzado descrita más adelante en este documento.

Tiazol:

ESQUEMA 18



El tiazol puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema X. En la etapa 18, la cetona (52)

puede prepararse mediante la acilación de Friedel Crafts. El haluro de acilo (50) (preferiblemente X = Cl o Br) se trata y se hace reaccionar con R^2-tiobenceno (51) y un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de titanio (IV) y cloruro de estaño (IV) en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno, cloroformo, nitrobenceno, diclorobenceno, clorobenceno y disulfuro de carbono, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de la temperatura ambiente a 50°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas. En la etapa 2, la α-bromocetona (53) puede prepararse mediante la reacción de la cetona (52) con bromo en un disolvente inerte tal como ácido acético, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano y éter dietílico. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 5 horas. En la etapa 3, el anillo de tiazol puede prepararse mediante la reacción de α-bromocetona (53) con la tioamida (54) en un disolvente inerte tal como etanol, metanol, dioxano o tolueno, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a la temperatura de reflujo, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas. En la etapa 4, el sulfonilbenceno (XXh)

puede prepararse mediante la oxidación del compuesto de sulfuro (55). Esta reacción puede realizarse con un agente oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, preferiblemente mCPBA, en un disolvente inerte tal como tetraclorocarbono, diclorometano, cloroformo y ácido acético, a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante un período de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

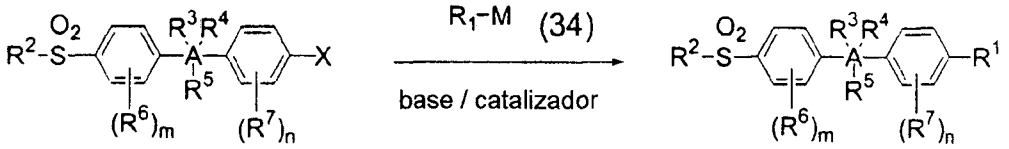
Los compuestos de fórmula (XX) en la que A es distinto del heterociclo o carbociclo mencionados anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos.

2) Síntesis del Compuesto (XX) mediante Reacción de Acoplamiento Cruzado.

Los compuestos de fórmula (XX) pueden sintetizarse usando el procedimiento de Kharash, Negishi, Stille o Suzuki, y col., que son bien conocidos en la técnica. En general, los compuestos de biarilo se sintetizan mediante varias reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado a partir de haluros o triflatos de arilo y reactivos de arilmetal, [por ejemplo, reactivo de Grignard (en la denominada reacción de Kharasch), reactivo de arilcinc (en la denominada reacción de Negishi), reactivo de arilestaño (en la denominada reacción de Stille), reactivo de arilboro (en la denominada

reacción de Suzuki), reactivo de arilsililo, etc. (para revisión, véase el artículo citado; S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303]. Estos procedimientos pueden aplicarse a la preparación del compuesto (XX). El compuesto (XX) puede prepararse a partir de los correspondientes haluros o triflatos de arilo (XXI) y el reactivo de aril metal (34), como se muestra en el Esquema 19.

ESQUEMA XI



(XXI) (XX)

(en el que X es haluro o triflato, y M es ácido borónico, éster borónico, haluro de cinc, haluro de magnesio o grupos de triaquil estaño).

La reacción del ácido aril o heteroarilborónico (34) con un haluro o triflato de arilo (XXI) puede realizarse en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido potásico, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato sódico o una combinación de agua y un solo disolvente, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción

de Suzuki (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y dicloro bis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 60 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

La reacción de haluro de aril o heteroaril cinc (34) con un haluro o triflato de arilo (II) puede realizarse en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Negishi (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio/n-BuLi, diclorobis(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio y diclorobis(1,4-bis(bifenilfosfino)butano)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 20 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

La reacción del reactivo de aril o heteroarilestaño (34) con un haluro o triflato de arilo (II) puede realizarse en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y si es

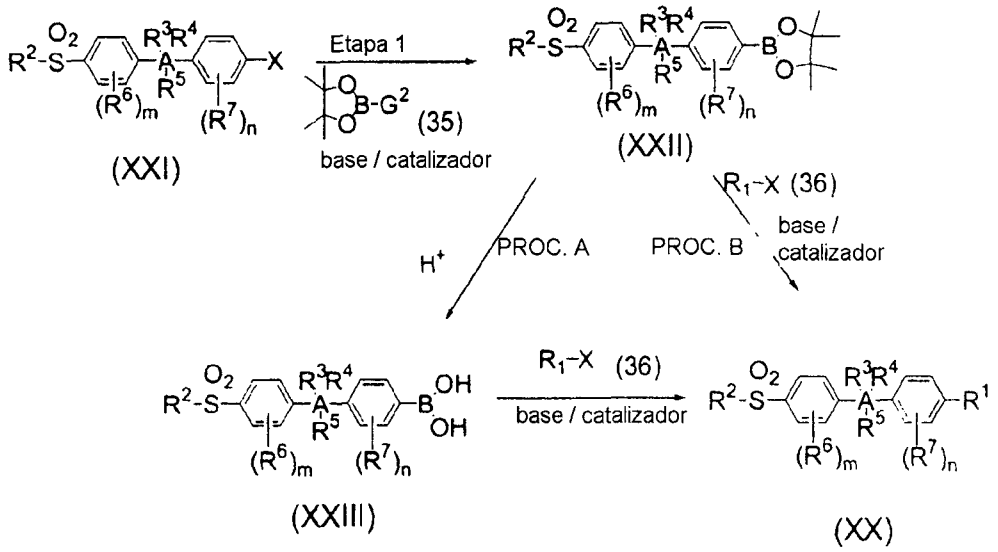
necesario, se usa una sal tal como cloruro de litio, hidróxido amónico o bromuro de cobre (I). El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente en la denominada reacción de Stille (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y diclorobis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 20 a 130°C, durante 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

La reacción de reactivo de aril o heteroaril Grignard (34) con un haluro o triflato de arilo (XXI) puede realizarse en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente en la denominada reacción de Kharasch (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)níquel, diclorobis(1,4-bis(difenilfosfino)butano)níquel y diclorbis(1,2-bis(difenilfosfino)etano)níquel). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, normalmente de 20 a 130°C, durante un período de 10 minutos a 5 días, normalmente de 30 minutos a 15 horas.

Como es evidente para los especialistas en la técnica, el compuesto (I) puede obtenerse a partir de una reacción del compuesto (XXII) o (XXIII) y el compuesto (36) como se

muestra en el esquema 20,

ESQUEMA XII



En la etapa 1, la reacción del haluro de arilo (XXI) y el reactivo de boro (35) (G^5 es H o B(alquilo C_{1-4})$_2$) en un disolvente apropiado tal como dimetoxietano y tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como acetato potásico o trietilamina, en condiciones de calentamiento (por ejemplo, de 80°C a 100°C) durante un período de 2 horas a 20 horas, proporciona el producto del éster de ácido borónico (III).

El éster del ácido borónico (III) puede hidrolizarse mediante un catalizador ácido tal como el ácido 4-toluenosulfónico, el ácido trifluoroacético o ácidos

minerales (tales como el ácido clorhídrico) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico, benceno o una combinación de agua y un solo disolvente para formar el ácido borónico (XXIII).

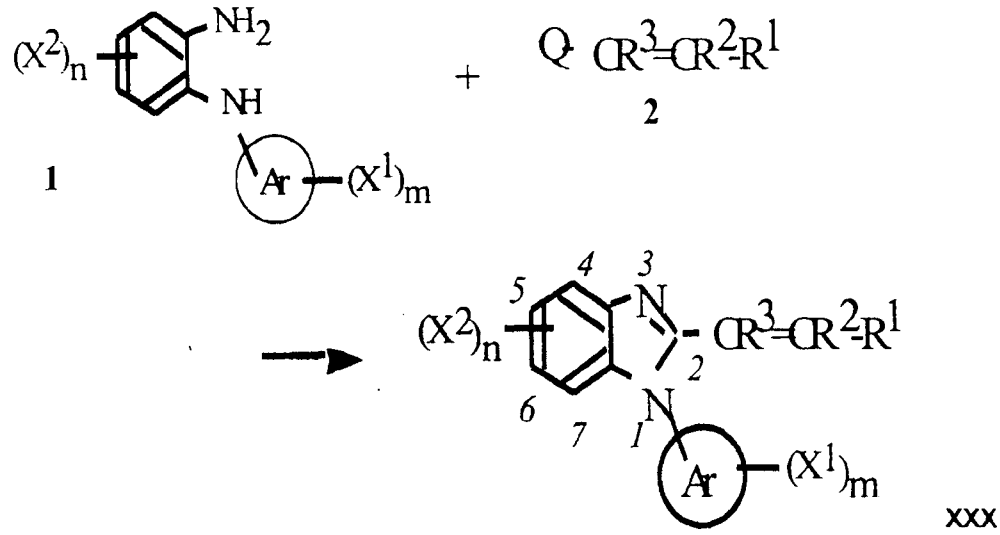
El compuesto de biarilo (XX) puede prepararse a partir de éster del ácido borónico (XXII) o del ácido borónico (XIII) y haluros o triflatos de arilo (36), en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como fosfato potásico, trietilamina, bicarbonato sódico y carbonato sódico, en condiciones de calentamiento (por ejemplo, de 60°C a 150°C), durante un período de 2 horas a 20 horas. Los disolventes adecuados para esta reacción de acoplamiento son, por ejemplo, benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o una combinación de agua y un solo disolvente, preferiblemente agua y dimetoxietano. El material de partida (XXI), en el que X es haluro o triflato, puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis general 1), como es evidente para un especialista en la técnica.

Los materiales de partida de las síntesis generales mencionadas anteriormente pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La preparación de tales materiales de partida se describe en

los ejemplos adjuntos no limitantes que se proporcionan sólo con fines ilustrativos. Como alternativa, los materiales de partida requeridos pueden obtenerse por procedimientos análogos a los descritos más adelante en este documento o por modificaciones de los mismos.

Un compuesto de fórmula (XXX) puede prepararse por cualquier procedimiento sintético aplicable a los compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos, descritos en los Esquemas A-F, son ilustrativos de la invención en la que, a menos que se indique otra cosa, Ar, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, m y n son como se han definido anteriormente en este documento. Para la síntesis de los compuestos de estructura relacionada con los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricíclic Compounds" en *Heterocyclic Compounds*, Vol. 40, Preson, P.N. Ed. John Willey y Sons, NY, 1981.

ESQUEMA A

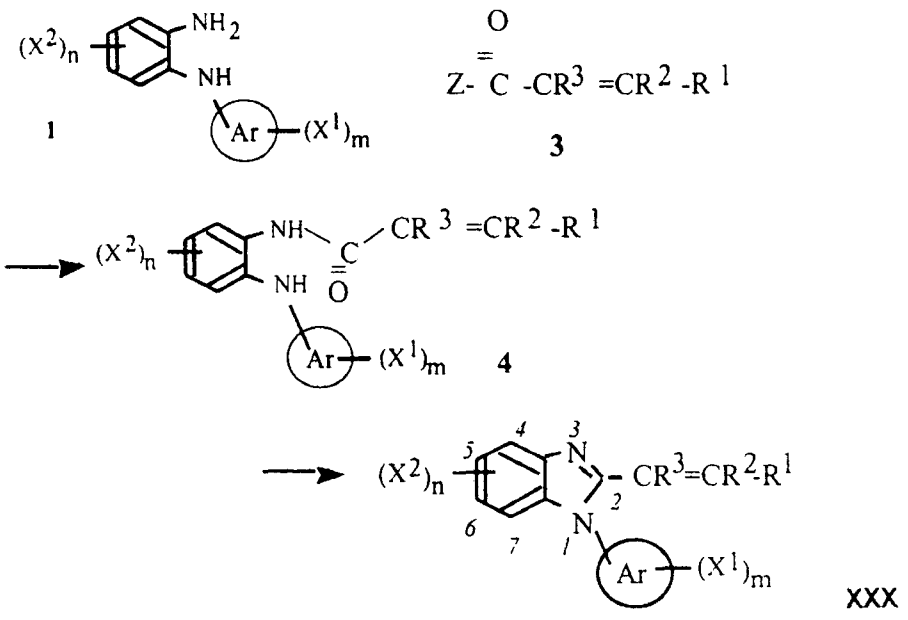


xxx

Por ejemplo, el compuesto de fórmula XXX puede prepararse de acuerdo con la reacción indicada en el Esquema A. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que el grupo Q se define de tal forma que el compuesto de fórmula 2 sea, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, una carboxamida, un anhídrido de ácido carboxílico, un cloruro de ácido carboxílico, un ortoéster, un éter de imino o un carboxaldehído. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y similares. Preferiblemente, la

reacción se realiza en presencia de un promotor, tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter de ácido polifosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico, cloruro de cinc (II) y similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción puede realizarse en presencia de un oxidante tal como acetato cúprico, cloranil y similares. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un tubo hermético o en un autoclave a presión media o alta para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

ESQUEMA B



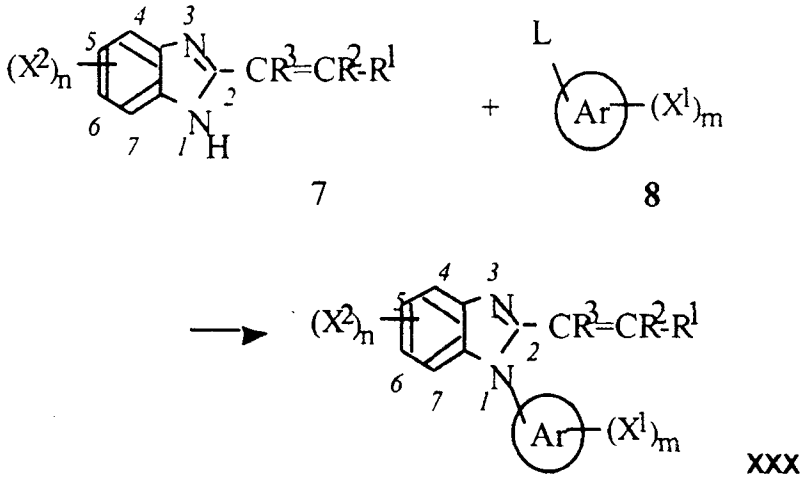
Como alternativa, los compuestos de fórmula XXX pueden prepararse por un procedimiento de dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1, a través de los compuestos de (*N*-acilamino)fenilamina de fórmula 4 como se muestra en el Esquema B. En la primera etapa, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3, en la que Z se selecciona entre halo, -OH, -OR (R es alquilo C_1-C_4), $-NH_2$ o $-OC(O)CR^2=CR^3-R^1-$, por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, formando amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es un ácido carboxílico (es decir, Z es OH), la reacción preferiblemente se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-

(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico del ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores.

En la siguiente etapa, los compuestos de fórmula XXX se proporcionan mediante ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter del ácido polifosfórico, cloruro de tionilo y ácido *p*-toluenosulfónico. Como alternativa, la reacción de ciclación

puede realizarse en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

ESQUEMA C



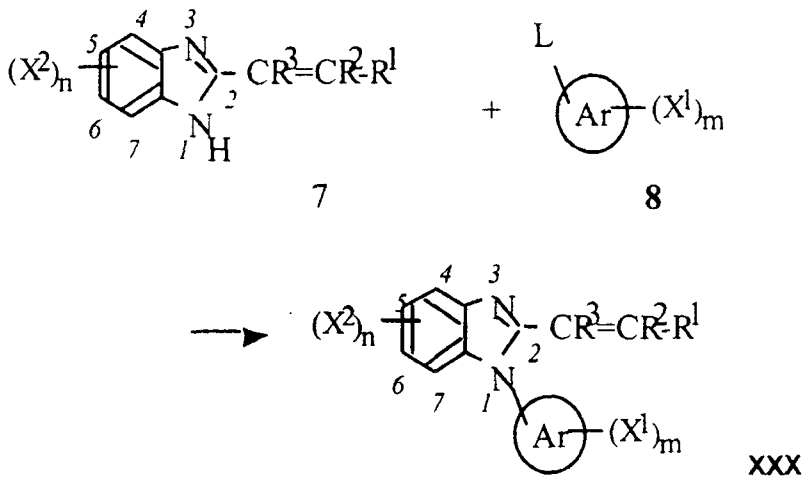
7 8 XXX

En otra realización, los compuestos de fórmula XXX' pueden prepararse como se muestra en el Esquema C. Así pues, los compuestos de 2-metilbenzoimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o en ausencia de una base (Sanfilippo, P. J.; Urbanski, M.; Press,

J. B.; Hajos, Z. G.; Shriver, D. A.; Scott, C. K. *J. Med. Chem.*, 1988, *31*, 1778). Cuando dicha reacción se realiza en ausencia de base, la reacción preferiblemente se realiza en un tubo hermético o en un autoclave a una presión de media a alta, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético y anhídrido acético. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Cuando dicha reacción se realiza en presencia de una base, las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, THF, benceno, tolueno y xileno. Los tiempos de reacción, en general, son de varios

minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina, o un alquil litio tal como *n*-butil litio, *sec*-butil litio, *terc*-butil litio, metil litio o diisopropilamida de litio.

ESQUEMA D



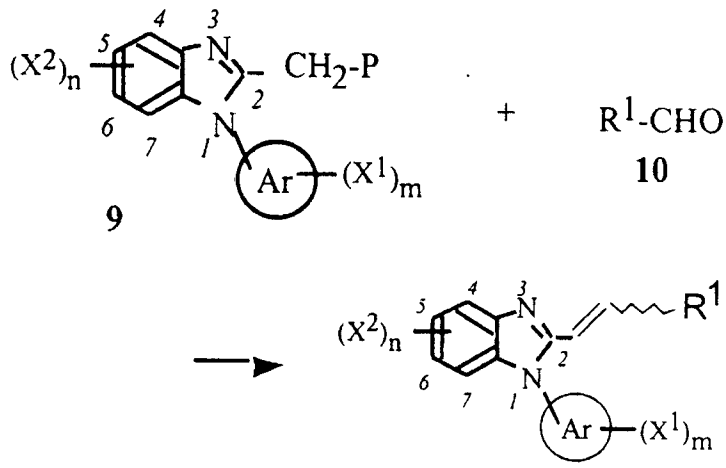
7 8 XXX

Los compuestos de fórmula XXX también pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 de acuerdo con el procedimiento

indicado en el Esquema D. En el Esquema D, el compuesto de fórmula 7 puede sintetizarse por cualquiera de los procedimientos descritos en los Esquemas A a C anteriores. El grupo L de los compuestos de fórmula 8 se selecciona entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, tal como un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o *p*-toluenosulfoniloxi, todos fácilmente adquiribles por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o en presencia de una amina como base orgánica, tal como, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina o dimetilaminopiridina. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 200°C, normalmente en el intervalo de la temperatura ambiente (por

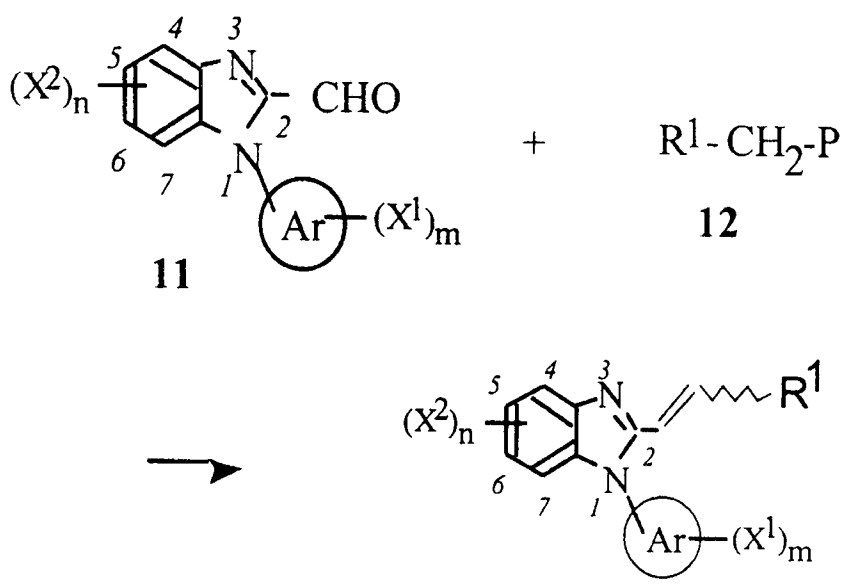
ejemplo 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), dicloro bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso

ESQUEMA E



9 10 XXX

ESQUEMA F



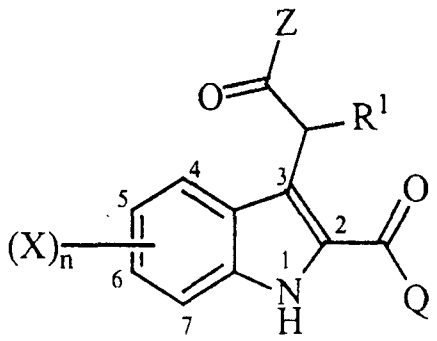
11 12 XXX

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante la reacción de un aldehído adecuado con un fosfonio adecuado (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem.*

Rev. 1989, *89*, 863) o una sal fosfonato de dialquilo (Seguineau,; Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 477) como se muestra en los Esquemas E y F, en los que P es un fosfonio o una sal fosfonato de dialquilo adecuado. Para referencias apropiadas véase el documento DE1939809A.

Los materiales de partida de fórmulas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos para los especialistas en la técnica. La preparación de tales materiales de partida se describe dentro de los ejemplos adjuntos no limitantes que se proporcionan sólo con fines ilustrativos. Como alternativa, los materiales de partida requeridos pueden obtenerse por procedimientos análogos o por modificaciones de los mismos descritos más adelante en el presente documento.

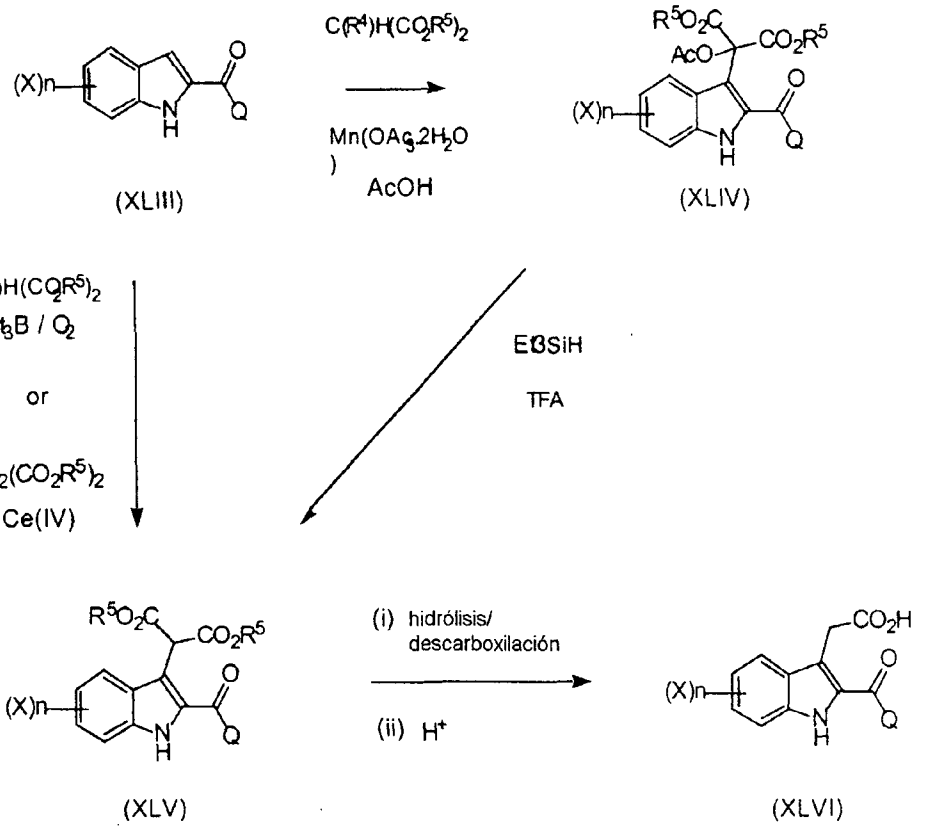
Un compuesto de fórmula general (XL) puede prepararse por cualquier procedimiento sintético aplicable a los compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen más adelante en este documento son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de forma alguna. A menos que se indique otra cosa, Q, X, Z, R^1 y n son como se han definido anteriormente.



(XL)

ESQUEMA 21

En una realización, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XLVI) puede prepararse de acuerdo con las secuencias de reacción representadas en el Esquema 21. (El compuesto (XLVI) corresponde a un compuesto (XL) en el que R^1 es H y Z es OH).



[R^4 = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 21

En resumen, un compuesto de fórmula (XLIII) se somete a malonilación homolítica oxidativa (para referencias operativas, véase J. M. Muchowski y col; Can. J. Chem., 70, 1838, 1992 y E. Baciocchi y col; J. Org. Chem., 58, 7610, 1993). En un ejemplo, un compuesto de fórmula (XLIII) se hace reaccionar con un radical malonilo adecuado generado a partir de un compuesto de fórmula $C(R^4)H(CO_2R^5)_2$, en la que R^4 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro, y R^5 es alquilo

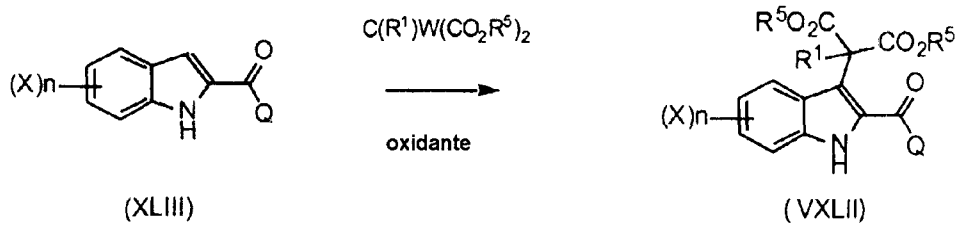
C_{1-6}, y un agente de manganeso (III), preferiblemente triacetato de manganeso (III). El agente de manganeso (III) normalmente se usa en cantidades estequiométricas pero, como alternativa, puede hacerse en cantidades catalíticas mediante el uso de un agente de reoxidación adecuado tal como persulfato sódico, normalmente en presencia de un co-catalizador tal como una sal de plata (I), por ejemplo, nitrato de plata. Un disolvente de reacción preferido es el ácido acético; sin embargo, puede usarse una mezcla de ácido acético-anhídrido acético u otros disolventes próticos tales como el ácido propiónico. La reacción preferiblemente se realiza en presencia de acetato sódico o acetato potásico, pero puede realizarse en un disolvente solo. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 100°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de una hora a un día, preferiblemente de 4 a 16 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. En el caso inmediato, los compuestos acetoxi de fórmula (XLIV) normalmente se obtienen como el producto principal. Los compuestos de fórmula (XLIV) pueden transformarse fácilmente en compuestos de fórmula (XLV) mediante reducción con un agente reductor adecuado, por

ejemplo, un trialquilsilano, (dimetilamino)naftalenuro sódico, litio en amoniaco líquido, naftalenuro sódico, preferiblemente trietilsilano en un disolvente prótico adecuado, notablemente, ácido trifluoroacético. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un co-disolvente inerte a la reacción tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 15 a 100°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Como alternativa, un compuesto de fórmula (XLV) puede obtenerse directamente a partir de un compuesto de fórmula (XLIII), por un radical malonilo generado a partir de (i) un monohalomalonato adecuado, preferiblemente bromomalonato, mediado por oxidación aérea de un trialquilborano tal como trietilborano (véase B. Giese; en Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon bonds. Pergamon Press, Oxford, págs. 86-89, 1986, y P.G. Allies y P. B. Brindley; J. Chem. Soc. (B), 1126, 1960) o (ii) un éster malónico en presencia de una sal de cerio (IV) tal como nitrato de cerio (IV) y amonio (por ejemplo, véase E. Baciocchi y col; Tetrahedron Lett, 2763,

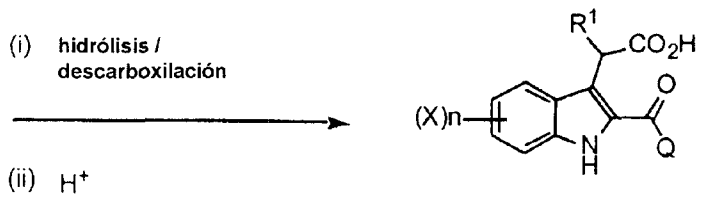
1986). Un compuesto de fórmula (XLV) puede transformarse fácilmente en un compuesto de fórmula (XLVI) sometiéndolo a condiciones de saponificación/descarboxilación convencionales.

ESQUEMA 22

Como alternativa, como se representa en el Esquema 22, un compuesto de fórmula (XLVIII) (un compuesto (XL) en el que Z es OH) en la que R^1 es alquilo C_{1-4}, puede prepararse de una forma análoga a un compuesto de fórmula (XLVI), empleando condiciones de reacción apropiadas como se ha descrito anteriormente en este documento ilustrativamente, a partir de un monoalquilmalonato adecuado en el que R^1 es alquilo C_{1-4}, W es hidrógeno o un halógeno, preferiblemente bromo, y R^5 es alquilo C_{1-6}, y a partir de un compuesto de fórmula (XLIII).



(XLIII) (VXLII)



(XLVIII)

[R^1 no es hidrógeno] [W = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

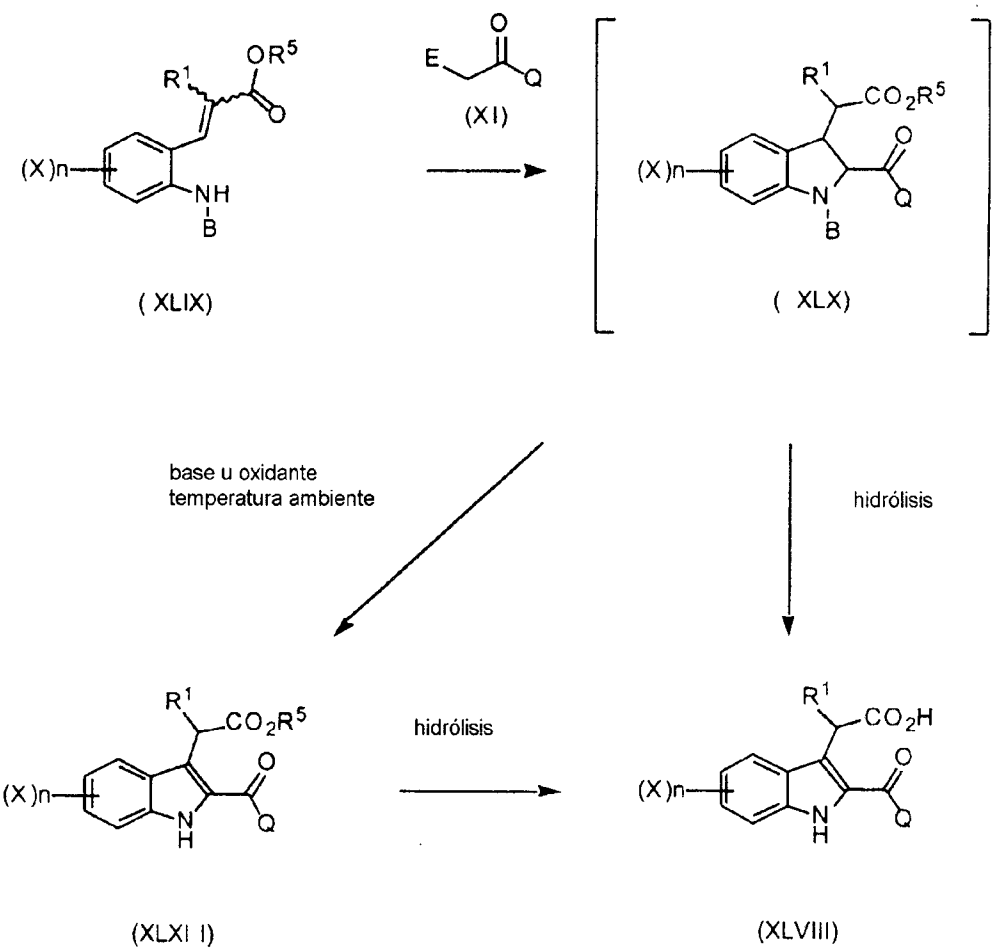
ESQUEMA 22

En el esquema 22, por ejemplo, el oxidante es un agente de manganeso (III) tal como triacetato de manganeso (III), o un agente de Cerio (IV) tal como nitrato de Cerio (IV) y amonio y sulfato de Cerio (IV).

ESQUEMA 23

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII) se puede obtener fácilmente a partir del éster del ácido 2-aminocinámico (XLIX) apropiado en el que B es un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo,

metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo (preferiblemente fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo).



[R^5 = alquilo C_{1-6}] [B = un grupo protector adecuado] [E = halógeno]

ESQUEMA 23

En el Esquema 23, el éster del ácido 2-aminocinámico

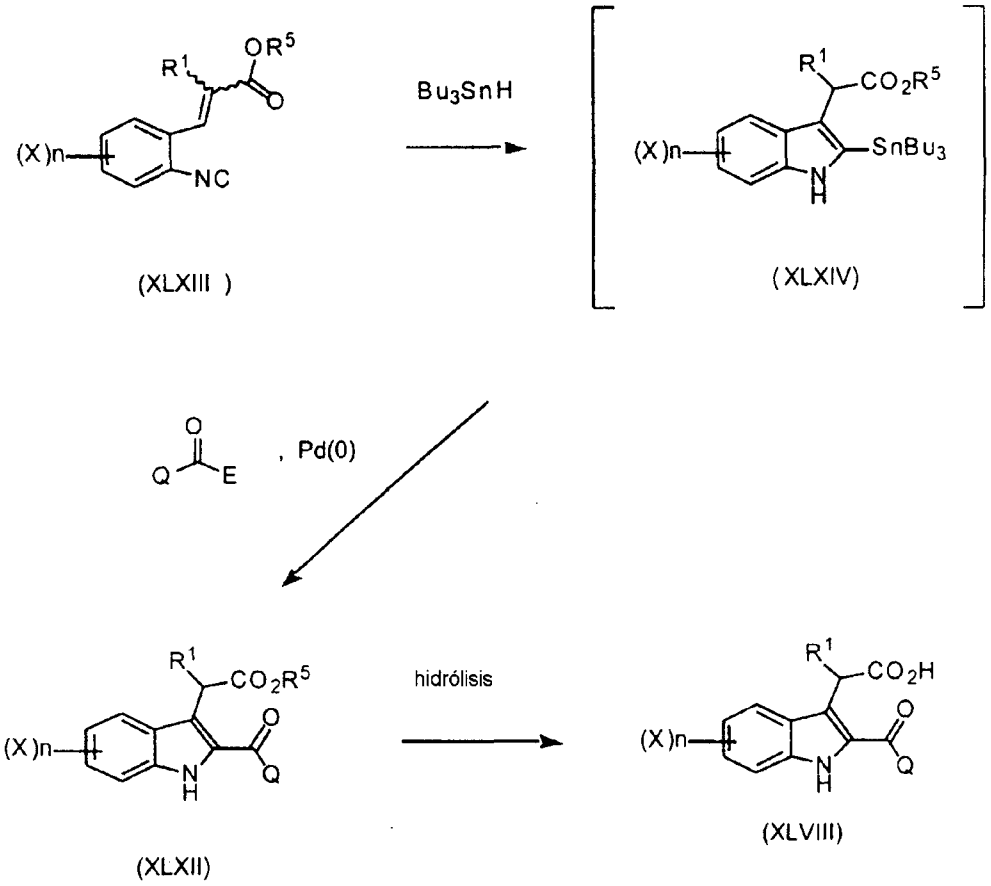
(XLIX) requerido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XLXI) en la que Q es como se ha definido anteriormente y E es halógeno, preferiblemente yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonato, fluoruro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, fluoruro potásico o hidruro potásico. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, 200°C), normalmente en el intervalo de 0°C a 100°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de 2 minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Cuando la reacción se realiza, por ejemplo, a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), puede aislarse la indolina intermedia (XLX). La reacción a temperaturas superiores (por ejemplo, de 40°C a 100°C) puede ocasionar la formación del indol (XLXII). Normalmente, la

indolina intermedia (XLX) no se aísla, pero (i) se hidroliza con la formación concomitante del anillo de indol directamente en un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica, o (ii) se transforma en un compuesto de fórmula (XLXII) mediante el uso de una base adecuada, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO), piridina, pirrolidina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, dietilisopropilamina, base de Hunig, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico o similares, o un oxidante adecuado tal como nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN), óxido de manganeso (IV), triacetato de manganeso (III), acetato de cobre (II)/aire, cloranil, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), N-óxido de N-metilmorfolina o similares (por ejemplo, véase H. Dumoulin y col; J. Heterocycl. Chem, 32, 1703, 1995; H. Rapoport y col., Tetrahedron Lett., 5053, 1991; P. Martin y col., Helv. Chim. Acta, 77, 111, 1994; Y. Kikugawa y col., J. Chem. Soc. Perkins Trans 1, 7, 1401, 1984; A. Goti y col; Tetrahedron Lett., 6567, 1996; L. S. Liebeskind y col., J. Org. Chem., 61, 2594, 1996). Los disolventes inertes a la

reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, normalmente en el intervalo de 15 a 60°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Un compuesto de fórmula (XLXII) puede hidrolizarse fácilmente produciendo un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones convencionales.

ESQUEMA 24

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII), en la que Q, X, R^1 y n son como se han definido anteriormente, puede prepararse como se ilustra en el Esquema 24.



[R^5 = alquilo C_{1-6}] [E = halo]

ESQUEMA 24

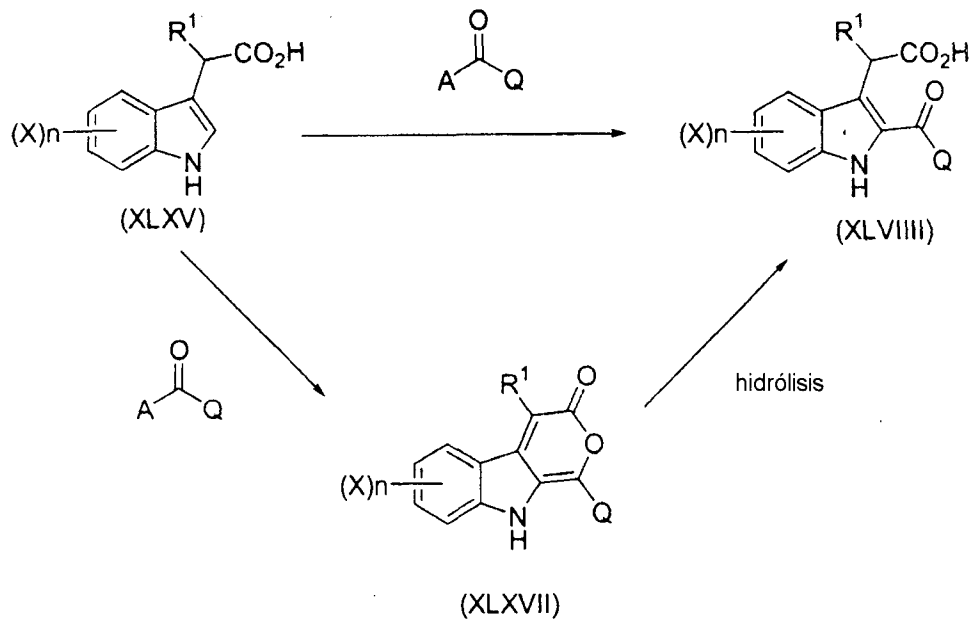
Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XLXIII), en la que R^1, R^5, X y n son como se han definido anteriormente, con un hidruro de trialquilestaño, por ejemplo, hidruro de tributilestaño, normalmente en presencia de un iniciador de radicales tal como 2,2'-azabisisobutironitrilo (AIBN), produce el 2-estannilindol intermedio (XIV) mediante una ciclación intramolecular de

radicales como se describe en J. Am. Chem. Soc., 116, 3127, (1994); T. Fukuyama y col. El intermedio (XLXIV) generado *in situ* posteriormente se trata con un haluro de acilo en el que Q y E son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, de acuerdo con el procedimiento de Stille (por ejemplo, véase J. K. Stille y col; J. Am. Chem. Soc., 109, 813, 5478 (1987) y J. Am. Chem. Soc., 106, 4833 (1984)) para producir el indol (XLXII), que puede hidrolizarse a un compuesto de fórmula (XLVIII) por procedimientos convencionales.

Son ejemplos del catalizador de paladio tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II).

ESQUEMA 25

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII) en la que Q, X, R^1 y n son como se han definido anteriormente, puede prepararse como se ilustra en el Esquema 25.



ESQUEMA 25

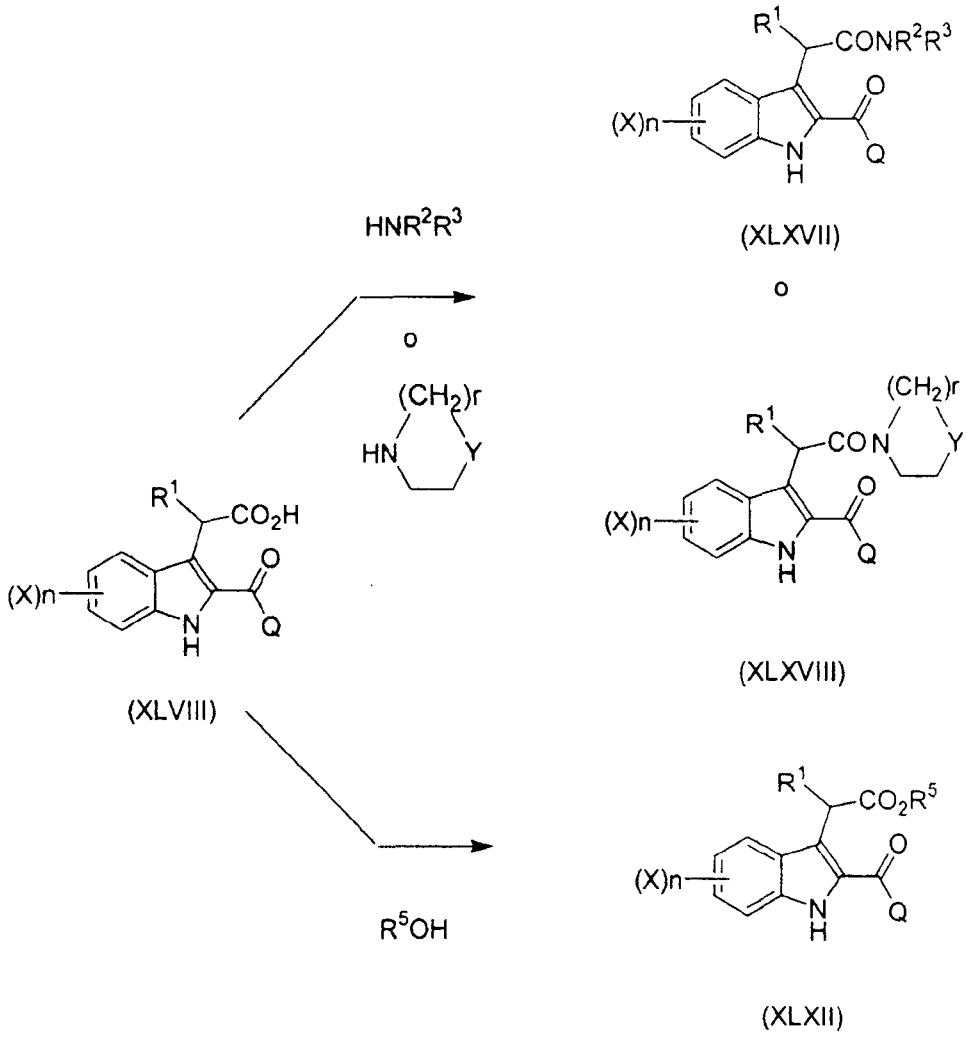
Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto (XLXV), en el que R^1, X y n son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula Q-C(O)-A, produce un compuesto de fórmula (XLVIII) o un compuesto de fórmula (XLXVI) (por ejemplo, véase U. Pindur y col., Liebigs Ann. Chem., 601 (1991) y C.J. Moody y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3249 (1988)), que puede hidrolizarse a un compuesto de fórmula (XLVIII) mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, véase E.B. Fray y col., Tetrahedron, 49, 439 (1993) y U. Pindur y col., J. Heterocyclic. Chem., 29, 145 (1992)). En un compuesto de fórmula A-C(O)-Q, A se define de tal forma que el compuesto A-C(O)-Q sea, por ejemplo, un haluro de acilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, un anhídrido carboxílico y sulfónico mixto o similares. La

reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de catalizador, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como trifluoruro de boro-éter dietílico, cloruro de estaño (IV), cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de cinc, yodo, hierro o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, éter dietílico, diclorometano, 1,2-dicloroetano, disulfuro de carbono, nitrobenceno o nitrometano. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -78 a 210°C, normalmente en el intervalo de -10°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores.

El tiempo de reacción, en general, es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores.

ESQUEMA 26:

Los compuestos de ácido acético de fórmulas (XLVI) y (XLVIII), como se han descrito en los esquemas mencionados anteriormente, pueden transformarse fácilmente en la correspondiente amida, compuestos de fórmulas (XLXVII) y (XLXVIII), o éster, compuesto de fórmula (XII), por cualquier procedimiento convencional conocido por los especialistas en la técnica.



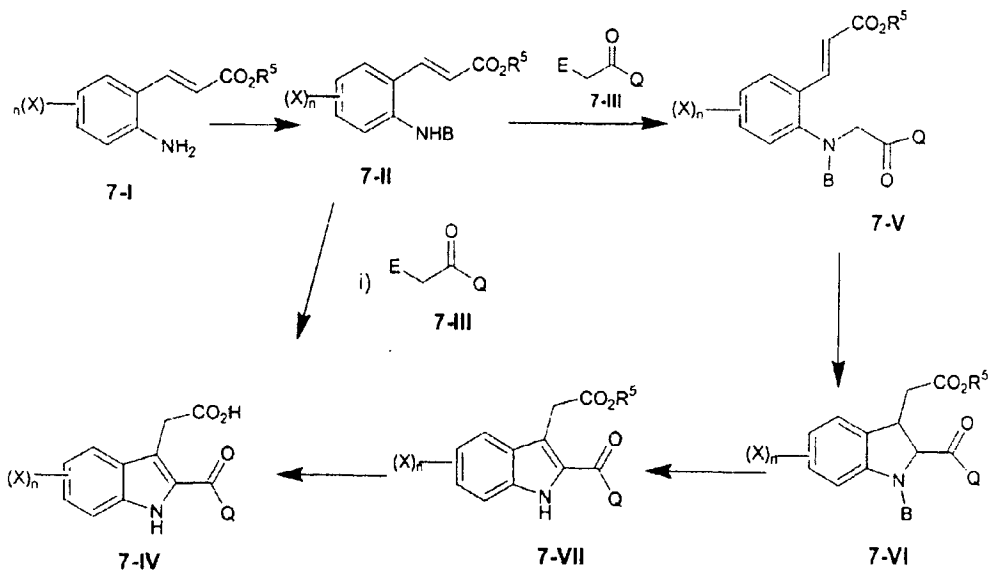
[R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 26

Como se representa en el Esquema 26, los compuestos de fórmulas (XLXVII) y (XLXVIII) pueden prepararse fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos de ácido acético requeridos de fórmulas (XLVI) y (XLVIII) con una amina apropiada en la que R^2, R^3, Y y R son como se han descrito anteriormente en este documento, en presencia de un reactivo

de acoplamiento adecuado tal como, pero sin limitación, 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, dietilfosforocianidato (DEPC) o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano (THF) o piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40 a 150°C, normalmente en el intervalo de 15°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Los compuestos de fórmulas (XLXV) y (XLVIII) también pueden transformarse fácilmente en el correspondiente éster por procedimientos convencionales.

ESQUEMA 27



(en el que B es un grupo protector adecuado, R^5 es alquilo C_{1-6}, E es halo, y Q, X y n son como se han definido anteriormente).

En el Esquema 7, el material de partida de fórmula 7-I puede prepararse de acuerdo con procedimientos familiares para los especialistas habituales en la técnica, incluyendo uno o más procedimientos sintéticos descritos en R.W. Carling, P. D. Leeson, K. Moore, J. D. Smith, C.R. Moyes, J. Med. Chem., 1993, páginas 3397-3408.

El compuesto de fórmula 7-II se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-I mediante tratamiento con una base y un electrófilo en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo

(C_1-C_4), preferiblemente piridina. Los electrófilos adecuados incluyen cloruro o anhídrido de metanosulfonilo o cloruro de fenilsulfonilo, incluyendo el radical fenilo de dicho fenilsulfonilo opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halo, nitro y alquilo (C_1-C_4). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, metil t-butil éter, éter diisopropílico o tolueno, preferiblemente diclorometano. La temperatura de la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, siendo preferiblemente aproximadamente la temperatura ambiente (20-25°C), y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de 18 horas.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-II mediante tratamiento con una primera base y un agente alquilante de fórmula 7-III, en presencia de un disolvente, seguido de la reacción con una segunda base y de la reacción con un ácido. Las primeras bases adecuadas incluyen carbonato potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una

temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 5 horas, típicamente de 15 minutos. Las segundas bases adecuadas incluyen una solución acuosa de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, t-pentóxido sódico (seguido de agua), metóxido sódico (seguido de agua) o t-butóxido potásico (seguido de agua), preferiblemente hidróxido sódico. La reacción con la segunda base se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente de 100°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 24 horas, típicamente de 8 horas. Los ácidos adecuados incluyen el ácido clorhídrico acuoso, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico o el cloruro amónico, preferiblemente el ácido clorhídrico. La reacción con el ácido se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas, típicamente de aproximadamente 1 hora.

Como alternativa, la conversión del compuesto de fórmula 7-II en un compuesto de fórmula 7-IV puede realizarse por etapas. El compuesto de fórmula 7-V puede prepararse a partir

de un compuesto de fórmula 7-II mediante tratamiento con una base y un agente alquilante de fórmula 7-III en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, siendo preferiblemente la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 40 minutos, típicamente de 30 minutos.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-V mediante reacción con una base en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, siendo preferiblemente la temperatura

ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 6 horas, preferiblemente de 4 horas.

El compuesto de fórmula 7-VII se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VI mediante reacción con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, t-pentóxido sódico, metóxido sódico o t-butóxido potásico, preferiblemente metóxido de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o t-butóxido potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil etil cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a 100°C, siendo preferiblemente la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente de 1 hora.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VII mediante tratamiento con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, t-pentóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico o t-butóxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico. Los disolventes adecuados incluyen una mezcla acuosa de metanol,

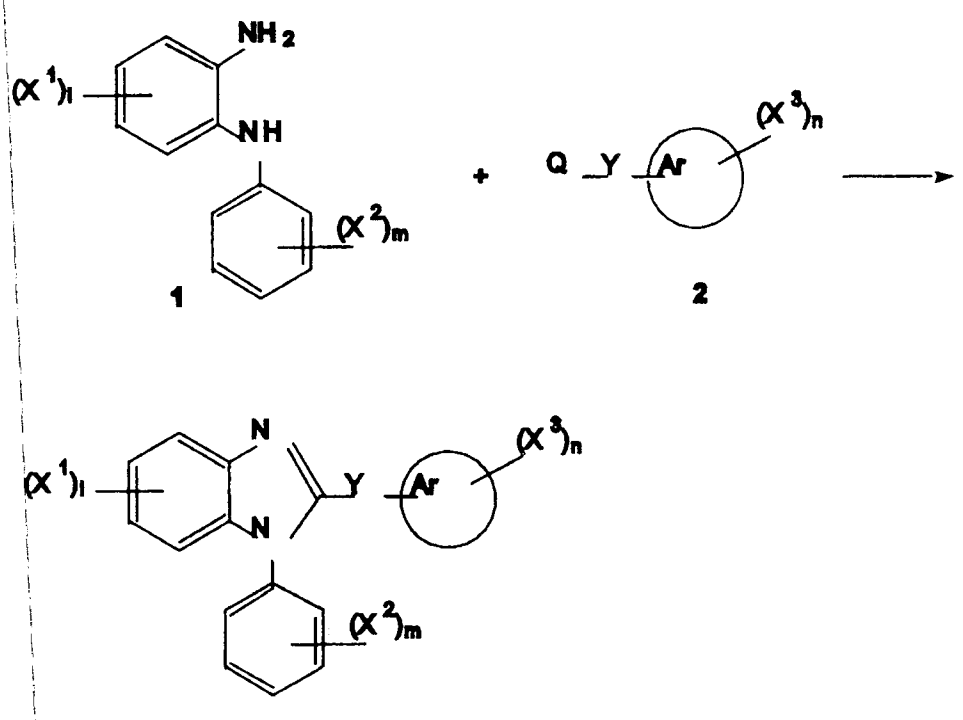
etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, preferiblemente metanol, que contiene agua. La temperatura de la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 10°C a 100°C, siendo preferiblemente la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 12 a 48 horas, preferiblemente de 24 horas, para proporcionar la sal carboxilato del compuesto de fórmula 7-IV que después puede tratarse con un ácido para proporcionar el compuesto de fórmula 7-IV.

El compuesto de fórmula 7-VI tiene átomos asimétricos y, por lo tanto, existe en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas, por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. El uso de todos tales isómeros, incluyendo mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros puros, se consideran parte de la presente invención.

Un compuesto de fórmula (L) puede prepararse mediante cualquier procedimiento de síntesis aplicable a los compuestos de estructura relacionada conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen en los Esquemas 28-34 son ilustrativos de la invención y, a menos que se indique otra

cosa, Ar, X^1, X^2, X^3 e Y son como se han definido anteriormente. Para la síntesis de los compuestos de estructura relacionada con los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" en Heterocyclic Compounds, Vol 40, Preson, P. N. Ed., John Willey y Sons, NY, 1981.

ESQUEMA 28

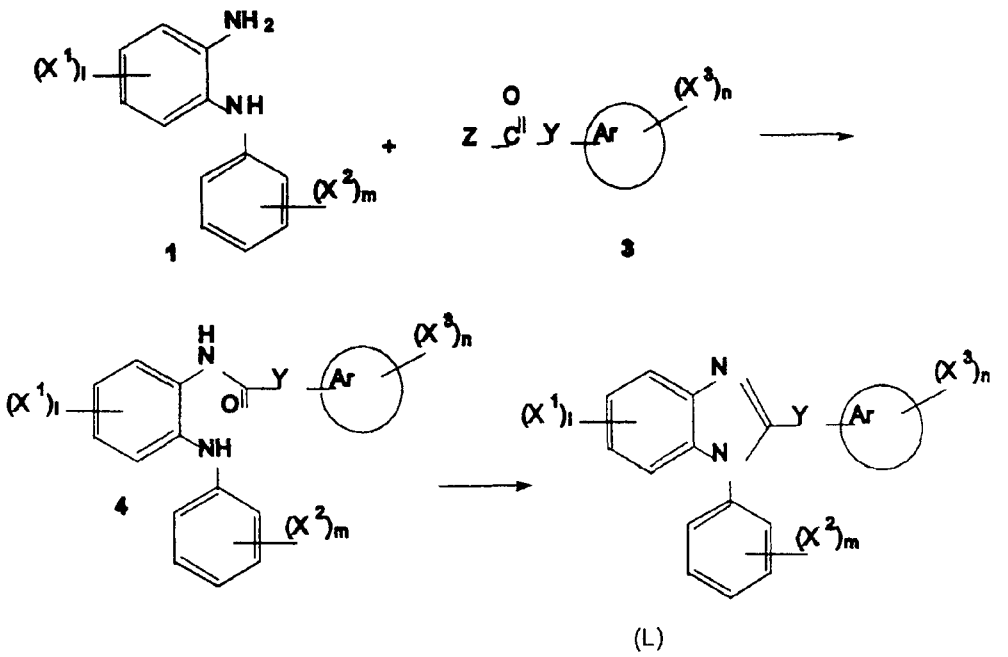


(L)

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (L) puede prepararse de acuerdo con la reacción indicada en el Esquema I. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que Q es un resto de ácido carboxílico, éster de ácido

carboxílico, carboxamida, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ortoéster, iminoéter, carbaldehído o similares. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno y diclorometano. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un promotor, tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter de ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de cinc (II) o similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción puede realizarse en presencia de un oxidante, tal como acetato cúprico, cloranilo o similares. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, normalmente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los tiempos de reacción pueden variar, en general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un tubo hermético o en un autoclave a una presión de media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2) para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

ESQUEMA 29



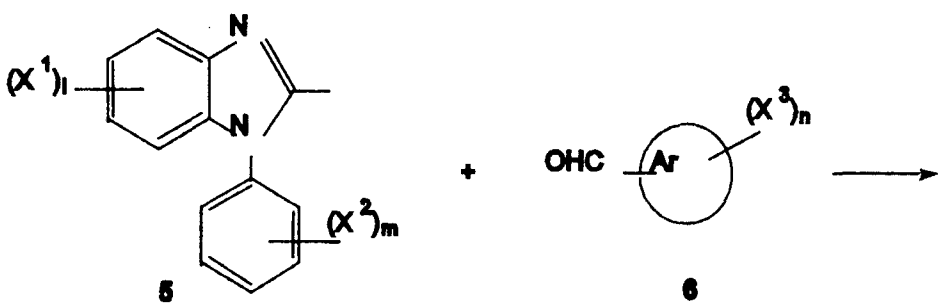
Como alternativa, los compuestos de fórmula (L) pueden prepararse por un procedimiento de dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1 a través de los compuestos de (N-acilamino)fenilamina de fórmula 4, como se muestra en el Esquema 29. En la primera etapa, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3, en la que Z se selecciona entre halo, -OH, -OR (R es alquilo C_{1-4}), $-NH_2$ y $-OC(O)Y-Ar-(X_3)_n$, mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, para formar amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es ácido carboxílico (es decir, Z es OH), la reacción se realiza preferiblemente en

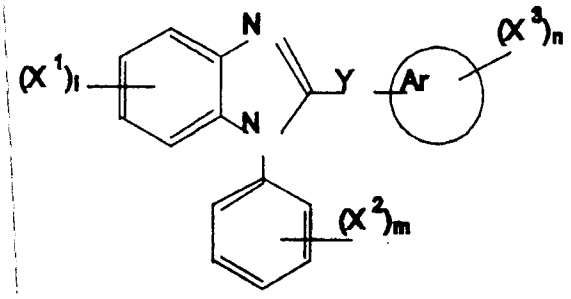
presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico del ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina.

En la siguiente etapa, los compuestos de fórmula (L) se proporcionan mediante ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, trimetilsilil éter de ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, ácido p-toluenosulfónico o similares. Como alternativa, la reacción de ciclación puede realizarse en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 250°C, normalmente en el intervalo de

20°C a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción puede variar, en general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

ESQUEMA 30





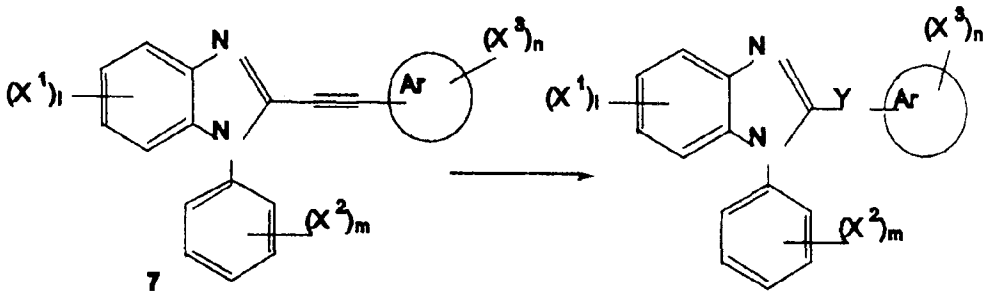
(L)

En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que Y es C(H)=C(H) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 30. Así pues, los compuestos de 2-metilbenzoimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o en ausencia de una base. Cuando dicha reacción se realiza en ausencia de una base, la reacción se realiza preferiblemente en un tubo

sellado o un autoclave a presión de media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2), preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético, anhídrido acético y similares. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción puede variar, en general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Cuando dicha reacción se realiza en presencia de una base, las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a 20°C, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen THF, benceno, tolueno y xilenos. El tiempo de reacción puede variar, en general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, pueden emplearse tiempos de reacción menores o mayores. Las bases preferidas incluyen, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino

o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina; y un alquil litio tal como n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, metil litio o diisopropilamida de litio.

ESQUEMA 31



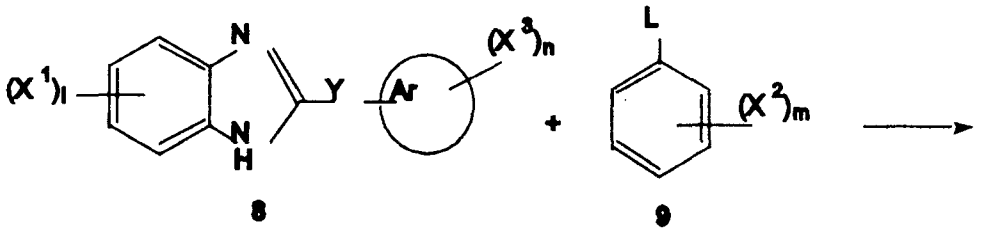
En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que Y es C(H)=C(H) pueden prepararse mediante hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula (L) en la que Y es C-≡-C, como se representa en el Esquema 31. Los catalizadores preferidos incluyen, por ejemplo, catalizadores basados en níquel tales como níquel P-2 y bromuro de níquel (Choi, J; Yoon, N. M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1057) y catalizadores basados en paladio tales como catalizador de Lindlar y Pd/W. Los disolventes inertes a la reacción

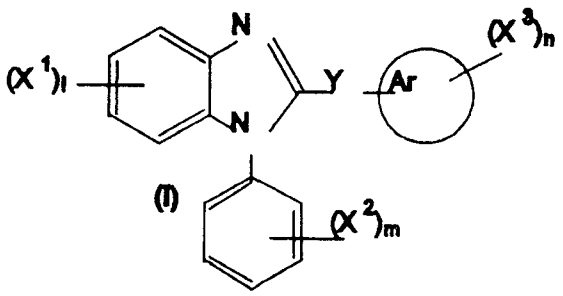
Exp 00 32908.

532

preferidos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y éter diisopropílico. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 200°C, normalmente en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción generalmente es de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 100 minutos a 5 días.

ESQUEMA 32





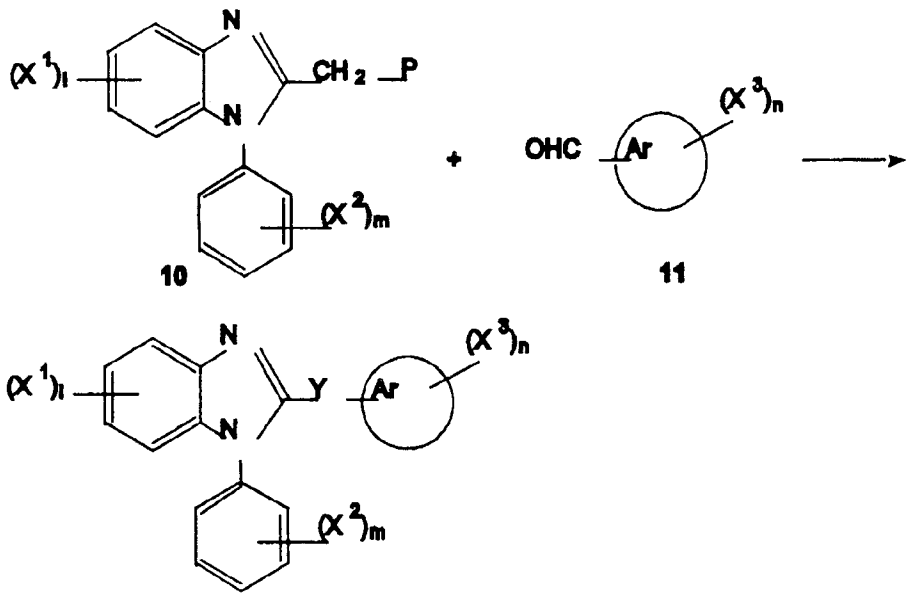
(L)

Los compuestos de fórmula (L) también pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula 8 con un

compuesto de fórmula 9 de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 32. En el esquema 32, el compuesto de fórmula 8 puede sintetizarse por cualquiera de los procedimientos descritos en los Esquemas 28 a 31 mostrados anteriormente en este documento. El grupo L de los compuestos de fórmula 9 se selecciona entre grupos desplazables adecuados, por ejemplo, halo tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, y sulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, todos fácilmente accesibles por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Preferiblemente, la presente reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o en presencia de una amina como base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina o dimetilaminopiridina. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción preferiblemente están en el intervalo de -40°C a 200°C, normalmente en el intervalo de 20°C a la temperatura

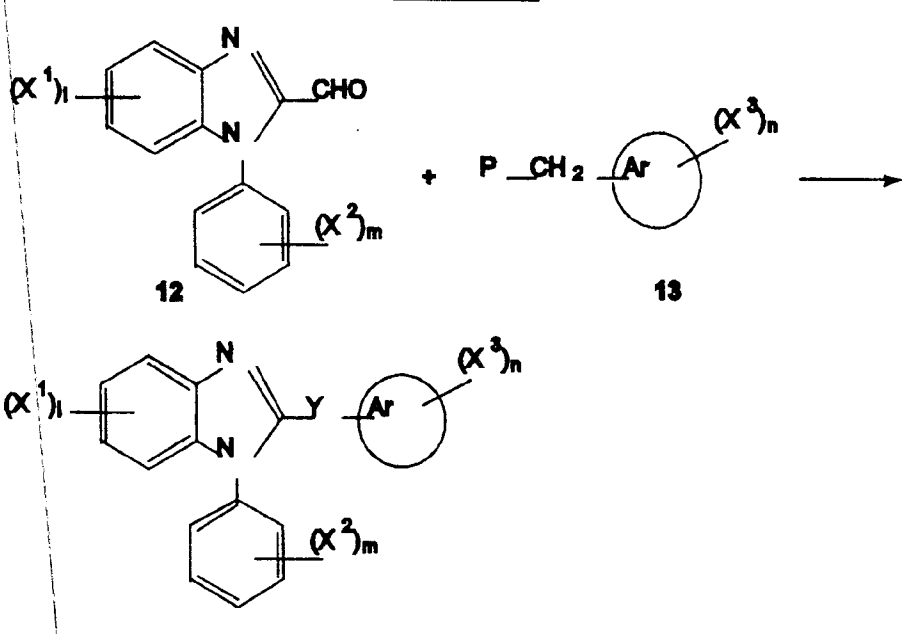
de reflujo del disolvente, pero si es necesario, pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción, en general, es de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), cloruro cuproso, óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso.

ESQUEMA 33I



(L)

ESQUEMA VII



(L)

Como alternativa, los compuestos de fórmula (L) en la

que Y es C(H)=C(H) pueden prepararse mediante la reacción de un aldehído adecuado con un fosfonio adecuado (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863) o una sal de dialquil fosfonato (Seguineau; Villieras, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 477) como se muestra en los Esquemas 33 y 34, en los que P es una sal de fosfonio o dialquil fosfonato adecuada. Para referencias apropiadas, véase DE1939809A.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere al retraso o a la inversión del progreso, o al alivio o prevención del trastorno o afección al que se aplica el término "tratamiento", o de uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al hecho de tratar un trastorno o afección, según se ha definido anteriormente el término "tratar".

Esta invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la migraña en los que el agonista del receptor $5HT_1$ se administra conjuntamente con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), como parte de la misma composición farmacéutica, así como a procedimientos en los que estos dos agentes activos se administran por separado, como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los efectos beneficiosos de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis de los agentes

activos dependerán del agonista de $5HT_1$ y del inhibidor de COX-2 que se esté usando, del tipo de formulaciones farmacéuticas que se estén usando, de las características del sujeto que se esté tratando y de la gravedad de la migraña. Generalmente, para realizar los procedimientos de esta invención, el agonista del receptor $5HT_1$ se administrará por vía oral a un ser humano adulto medio de 70 kg en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, en una sola dosis o en dosis divididas, y el inhibidor de COX-2 se administrará en una sola dosis o en dosis divididas. Los inhibidores de COX-2 generalmente se administrarán en cantidades que varían de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg por día, dependiendo del inhibidor de COX-2, de la gravedad del dolor de cabeza y de la ruta de administración. Los inhibidores de COX-2 pueden administrarse por vía oral, intranasal, intravenosa, en forma de un supositorio rectal o usando una formulación "ultrarrápida" (es decir, dejando que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.)

Las siguientes tablas ilustran los intervalos de dosificación de ciertos agonistas de $5HT_1$ específicos cuando se usan en combinación con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

TABLA 1

AGONISTA DE $5HT_1$	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA POR VÍA INTRANASAL (mg)
Eletriptán	20 a 80	-
Rizatriptán	5 a 10	-
Zolmitriptán	1 a 5	-
Sumatriptán	25 a 100	5 a 20
Naratriptán	1 a 5	-
Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
Ergotamina	0,5 a 2	-

TABLA 2

Inhibidores COX-2	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg) P.O.
VIOXX™	10 A 100

Los agonistas del receptor $HT5_1$ con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se emplean en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse solos (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente

aceptables. Pueden formularse de una forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos pueden administrarse por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral (dos ingredientes activos administrados conjuntamente o por separado), las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes, por ejempo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil hipromelosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos

farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, hipromelosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición (dos ingredientes activos administrados conjuntamente o por separado) puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de una forma convencional.

Los agonistas de $5HT_1$ de la invención y sus sales, junto con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), pueden formularse para la administración parenteral (dos ingredientes activos administrados conjuntamente o por separado) mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, a los que se ha añadido un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Como alternativa, el ingrediente activo (dos agentes

activos administrados conjuntamente o por separado) puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los agonistas de $5HT_1$ de esta invención y sus sales, junto con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), también pueden formularse (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con una bomba, que se aprieta o bombea por el paciente, o en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede

contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol (dos agentes activos administrados conjuntamente o por separado) para el tratamiento de la migraña en el ser humano adulto, preferiblemente se fabrican de forma que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg de los compuestos activos de la invención. La dosis diaria global con un aerosol generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 μg a 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, suministrando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La actividad agonista del receptor 5-HT_1 de un compuesto o sal puede medirse en ensayos de unión al receptor <u>in vitro</u> como los descritos para el receptor 5-HT_{1A}, usando corteza cerebral de rata como fuente de receptor y [^{3}H]8-OH-DPAT como radioligando (D. Hoyer y col, <u>Europ. J. Pharmacol.</u>, 1985; 118: 13), y como los descritos para el receptor 5-HT_{1D}, usando tejido caudado bovino como fuente de receptor y [^{3}H]5-HT como radioligando (R.E. Heuring y S. J. Peroutka, <u>J. Neuroscience</u>, 1987; 7: 894).

La actividad in vitro de un compuesto en el sitio de unión de 5-HT_{1D} puede determinarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido caudado bovino y se suspende en 20 volúmenes de un tampón que contiene TRIS·clorhidrato (clorhidrato de tris[hidroximetil]-aminometano) 50 mM a un pH de 7,7. El homogeneizado después se centrifuga a 45.000 G durante 10 minutos. Después se desecha el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de tampón TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7. Esta suspensión después se preincuba durante 15 minutos a 37°C, después de lo cual la suspensión se centrifuga de nuevo a 45.000 G durante 10 minutos y se desecha el sobrenadante. El sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se resuspende en 150 ml de un tampón de TRIS·clorhidrato 15 mM que contiene un 0,01 por ciento de ácido ascórbico con un pH final de 7,7 y que también contiene pargilina 10 mM y cloruro cálcico 4 mM ($CaCl_2$). La suspensión se mantiene en hielo al menos 30 minutos antes del uso.

Después se incuba el inhibidor, control o vehículo de acuerdo con el siguiente procedimiento. A 50 ml de una solución del 20 por ciento de sulfóxido de dimetilo (DMSO)/80 por ciento de agua destilada se añaden 200 ml de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM) en un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM que contiene un 0,01 por ciento de

ácido ascórbico a pH 7,7 y que también contiene pargilina 10 mM y cloruro cálcico 4 mM, más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. A esta mezcla se añaden 750 ml de tejido caudado bovino y la suspensión resultante se agita vorticialmente para asegurar una suspensión homogénea. La suspensión después se incuba en un baño de agua en agitación durante 30 minutos a 25°C. Después de completar la incubación, la suspensión se filtra usando filtros de fibra de vidrio (por ejemplo, filtros Whatman GF/B). El sedimento después se lava tres veces con 4 ml de un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7. El sedimento después se pone en un vial de escintilación con 5 ml de líquido de escintilación (aquasol 2) y se deja en reposo durante una noche. Puede calcularse el porcentaje de inhibición para cada dosis del compuesto. Después, puede calcularse un valor de CI_{50} a partir de los valores de inhibición en porcentaje.

La capacidad de un compuesto o sal de unirse a receptores 5-HT_{1A} puede determinarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido de corteza cerebral de rata y se divide en muestras de lotes de 1 gramo que se diluyen con 10 volúmenes de solución de sacarosa 0,32 M. La suspensión después se centrifuga a 900 G durante 10 minutos y el sobranadante se separa y se recentrifuga a 70.000 G durante 15 minutos. El sobrenadante se desecha y el

sedimento se resuspende en 10 volúmenes de TRIS·clorhidrato 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja en incubación durante 15 minutos a 37°C. Después de completar la preincubación, la suspensión se centrifuga a 70.000 G durante 15 minutos y se desecha el sobrenadante. El sedimento de tejido resultante se resuspende en un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM y un 0,01 por ciento de ácido ascórbico. El tejido se almacena a -70°C hasta que esté listo para realizar un experimento. El tejido puede descongelarse inmediatamente antes del uso, diluirse con pargilina 10 mM y mantenerse en hielo.

El tejido después se incuba de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se preparan cincuenta microlitros de control, inhibidor o vehículo (concentración final de DMSO del 1 por ciento) a diversas dosis. A esta solución se añaden 200 ml de DPAT tritiado a una concentración de 1,5 nM en un tampón de TRIS·clorhidrato 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM, 0,01 por ciento de ácido ascórbico y pargilina. A esta solución después se añaden 750 ml de tejido y la suspensión resultante se somete a una agitación vorticial para asegurar la homogeneidad. La suspensión después se incuba en un baño de agua en agitación durante 30 minutos a 37°C. La solución después se filtra y se lava dos veces con 4 ml de TRIS·clorhidrato 10 mM a pH 7,5 que contiene cloruro sódico 154 mM. Se calcula el porcentaje de inhibición para

cada dosis de compuesto, control o vehículo. Los valores de CI_{50} se calculan a partir de los valores de porcentaje de inhibición.

Las actividades agonistas y antagonistas de los compuestos en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} pueden determinarse usando una sola concentración saturante de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se decapitan cobayas Hartley macho y se separan los receptores 5-HT_{1A} del hipocampo por disección, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se obtienen mediante corte a 350 mM en una máquina cortadora de tejidos McIlwain y separando la substancia nigra de los cortes apropiados por disección. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) usando un homogeneizador de vidrio-Teflon® portátil, y se centrifugan a 35.000 x g durante 10 minutos a 4°C. Los sedimentos se resuspenden en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) a una concentración final de proteína de 20 mg (hipocampo) o de 5 mg (substancia nigra) de proteína por tubo. Se añaden los siguientes agentes de forma que la mezcla de reacción de cada tubo contenga $MgCl_2$ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, AMPc 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, 0,31 mg/ml de creatina fosfoquinasa, GTP 100 mM y 0,5-1 microcuries de [^{32}P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-0003 - New England Nuclear). La incubación se inicia mediante la adición de tejido a tubos de microcentrífuga siliconizados (por

triplicado) a 30°C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o tampón (a una concentración final de 10X), 10 ml de agonista 32 nM o tampón (a una concentración final de 10X), 20 ml de forskolina (concentración final 3 mM) y 40 ml de la mezcla de reacción anterior. La incubación se termina mediante la adición de 100 ml de SDS al 2%, AMPc 1,3 mM y solución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm de [^{3}H]-AMPc (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para controlar la recuperación del AMPc de las columnas. La separación de [^{32}P]-ATP y [^{32}P]-AMPc se consigue usando el procedimiento de Salomon y col., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. La radiactividad se cuantifica mediante recuento de escintilación líquida. La inhibición máxima se define por (R)-8-OH-DPAT 10 mM para los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT 320 nM para los receptores 5-HT_{1D}. Después se calculan los porcentajes de inhibición por los compuestos de ensayo en relación con el efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT para los receptores 5-HT_{1A} o de 5-HT para los receptores 5-HT_{1D}. La inversión de la inhibición inducida por agonistas de la actividad adenilato ciclasa estimulada por forskolina se calcula en relación al efecto del agonista 32 nM.

Los compuestos pueden ensayarse con respecto a su actividad antagonista in vivo de la hipotermia inducida por agonistas de 5-HT_{1D} en cobayas, de acuerdo con el siguiente

procedimiento.

En el experimento, sirven como sujetos cobayas Hartley macho de Charles River, que pesan 250-275 gramos tras la llegada y 300-600 gramos en el momento del ensayo. Los cobayas se encierran en condiciones convencionales de laboratorio, con un programa de iluminación de 7 a.m. a 7 p.m., durante al menos siete días antes de la experimentación. Se proporciona alimento y agua ad libitum hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de soluciones en un volumen de 1 ml/kg. El vehículo usado varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo típicamente se administran sesenta minutos por vía oral (p.o.) o 0 minutos por vía subcutánea (s.c.) antes que un agonista de $5\text{-}HT_{1D}$ tal como la [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, que puede prepararse como se describe en la publicación PCT WO93/111 06, publicada el 10 de Junio de 1993, que se administra a una dosis de 5,6 mg/kg, s.c.. Antes de tomar la primera lectura de temperatura, cada cobaya se pone en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene virutas de madera y un suelo de rejilla metálica y se deja aclimatar al medio durante 30 minutos. Posteriormente, los animales se devuelven a la misma caja de zapatos después de cada lectura de temperatura. Antes de cada

medida de la temperatura, cada animal se sujeta firmemente con una mano durante un período de 30 segundos. Para medir la temperatura se usa un termómetro digital con una pequeña sonda para animales. La sonda está hecha de nilón semiflexible con una punta epoxídica. La sonda de temperatura se inserta en el recto a una profundidad de 6 cm y se mantiene durante 30 segundos o hasta que se obtiene un registro estable. Después se registran las temperaturas.

En experimentos de evaluación p.o., se realiza una lectura de la temperatura inicial "antes del fármaco" a -90 minutos, el compuesto de ensayo se administra a -60 minutos y se toma una lectura adicional a -30 minutos. Después se administra el agonista de 5-HT_{1D} a 0 minutos y se toman las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos después.

En experimentos de evaluación subcutáneos, se realiza una lectura de la temperatura inicial antes del fármaco a -30 minutos. El compuesto de ensayo y los agonistas de 5-HT_{1D} se administran conjuntamente y se mide la temperatura 30, 60, 120 y 240 minutos después.

Los datos se analizan con análisis de variantes de dos vías con medidas repetidas en el análisis post hoc de Newman-Keuls.

La actividad agonista de 5-HT_1 puede determinarse mediante ensayos de unión a receptores <u>in vitro</u>, como se describe para el receptor 5-HT_{1A} usando corteza cerebral de

rata como fuente de receptor y [^{3}H]-8-OH-DPAT como radioligando [D. Hoyer y col. Eur. J. Pharm., 118, (1985)], y como se describe para el receptor de 5-HT_{1D} usando tejido caudado bovino como fuente de receptor y [3H]serotonina como radioligando [R.E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. De los compuestos activos ensayados, todos presentaron una CI_{50} en cada ensayo de 1 mM o menor.

Los compuestos y sales pueden evaluarse como agentes contra la migraña ensayando el grado en el que imitan al sumatriptán en la contracción de una tira de vena safena aislada de perro (P.P.A. Humphrey y col., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). Este efecto puede bloquearse por metiotepina, un antagonista de serotonina conocido. Se sabe que el sumatriptán es útil en el tratamiento de la migraña y que produce un aumento selectivo de la resistencia vascular de las carótidas en el perro anestesiado. Fenwick y col., British Journal of Pharmacology., 1989; 96: 83, han sugerido que ésta es la base de su eficacia.

La actividad de los inhibidores de COX-2 de la presente invención pueden demostrarse por los siguientes ensayos.

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Se obtiene sangre periférica humana a partir de voluntarios sanos y se diluye a un volumen de 1/10 con solución de citrato sódico al 3,8%. Se obtiene inmediatamente el plasma rico en plaquetas y se lava con cloruro sódico 0,14

M que contiene Tris-HCl 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Después, las plaquetas se lavan con tampón de plaquetas (tampón de Hanks (sin Ca) que contiene un 0,2% de BSA y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas lavadas humanas (HWP) se suspenden en tampón de plaquetas a la concentración de 2,85 x 10^8 células/ml y esta solución se almacena a temperatura ambiente hasta el uso. La suspensión de HWP (alícuotas de 70 μl, final 2,0 x 10^7 células/ml) se pone en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se añaden alícuotas de 10 μl de $CaCl_2$ 12,6 mM. Las plaquetas se incuban con A23187 (final 10 μM, Sigma) con el compuesto de ensayo (0,1 - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final; menor del 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se interrumpe mediante la adición de EDTA (final 7,7 mM) y se cuantifica el TxB2 en el sobrenadante mediante el uso de un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas.

Inhibición de la actividad de COX-2 después de la inducción de COX-2 por hIL-1β

El ensayo de COX-2 basado en células humanas se realiza como se ha descrito previamente (Moore y col., *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Se lavan células endoteliales confluentes de vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo en U de 96 pocillos, con 100 μl de RPMI1640 que contiene un

2% de FCS, y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después del lavado, las células HUVEC activadas se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene un 0,2% de BSA, Hepes 20 mM y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final; menor del 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-PGF1α, el metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante, se cuantifica después de una dilución adecuada mediante el uso de un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Inhibición de COX-2 durante la fase de inducción

Se lavan células confluentes endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo en U de 96 pocillos, con 100 μl de RPMI1640 que contiene un 2% de FCS y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final; menor del 0,01%), y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después del lavado, las células HUVEC se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene un 0,2% de BSA y Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-PGF1α, un metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante, se cuantifica después de una dilución adecuada mediante el uso de un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento

del fabricante.

Ensayos in vivo

Edema de pata inducido por carragenano en ratas

Se dejan en ayunas durante una noche ratas Sprague-Dawley macho (de 5 semanas de edad, Charles River, Japón). Se dibuja una línea usando un marcador por encima del tobillo en la pata trasera derecha y se mide el volumen de la pata (V0) por desplazamiento de agua usando un pletismómetro (Muromachi). Los animales reciben por vía oral vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de peso corporal). Una hora después, los animales reciben una inyección intradérmica de λ-carragenano (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino y col., *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1629, 1975) y tres horas después, se mide el volumen de la pata (V3) y se calcula el aumento de volumen (V3-V0). Como la máxima inhibición que se puede obtener con los AINE clásicos es del 60-70%, se calculan los valores de DE_{30}.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogenicidad gástrica de los compuestos de ensayo se evalúa mediante una modificación del procedimiento convencional (Ezer y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976; Cashin y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 - 336,

1977). Se administra por vía oral, a ratas Sprague-Dawley macho (de 5 semanas de edad, Charles River, Japón), mantenidas en ayunas durante una noche, vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 gramos de peso corporal). Seis horas después, los animales se sacrifican mediante dislocación cervical. Se retiran los estómagos y se inflan con una solución de formalina al 1% (10 ml). Los estómagos se abren cortando a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que presentaron al menos una úlcera gástrica o una erosión hemorrágica (incluyendo equimosis), se calcula la incidencia de ulceración. Los animales no tienen acceso ni al alimento ni al agua durante el experimento.

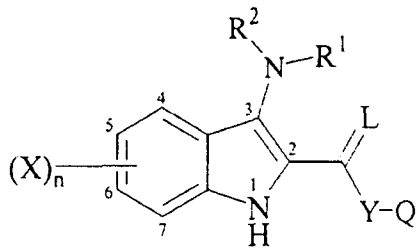
Análisis de datos

Se usan paquetes de programas estadísticos, SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Cencepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con compuesto de ensayo y el grupo de control se ensayan mediante el uso de ANOVA. Los valores de CI_{50} (DE_{30}) se calculan a partir de la ecuación para la línea de regresión lineal logarítmica de la concentración (dosis) frente a la inhibición en porcentaje.

La selectividad por la COX-2 puede determinarse por la relación, en términos de los valores de CI_{50}, de la inhibición de la COX-1 con respecto a la inhibición de la COX-2. En

general, puede decirse que un compuesto que muestra una relación de inhibición de COX-1/COX-2 mayor de 2 tiene una buena selectividad por la COX-2.

más adelante son ilustrativos de la invención en la que, a menos que se indique otra cosa, L, Q, X, Y, R^1, R^2 y n son como se han definido anteriormente en este documento.



(I)

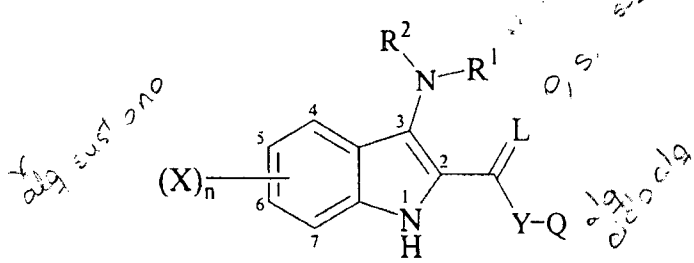
En una realización, un compuesto de fórmula (IV) se prepara de acuerdo con las etapas de reacción indicadas en el Esquema 1.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña, que comprende un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

(a) un compuesto de fórmula



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

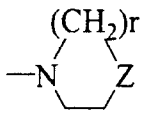
(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-}

$_4$)amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

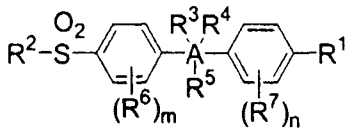
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con

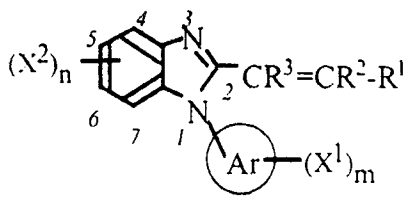
átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XXX se definen como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo

de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-

C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes

independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_1-C_4;

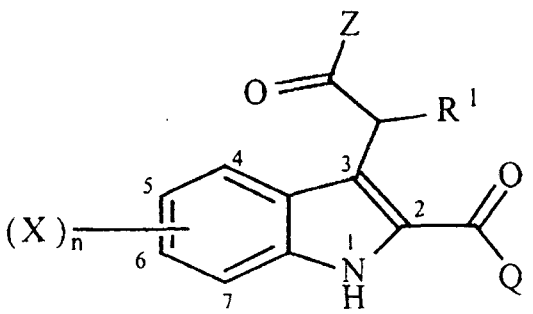
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

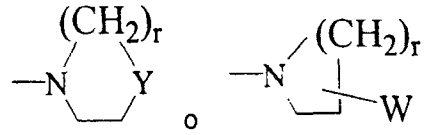
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL son como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o -O-(CH_2)n-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y

N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

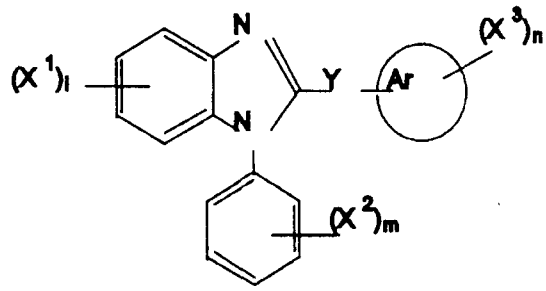
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, -

$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}),

di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

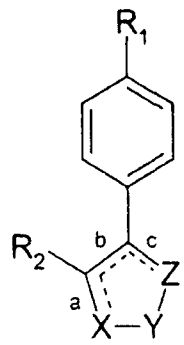
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$-, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(i) alquilo C_{1-6}

(j) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(k) heteroarilo

(l) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(27) hidrógeno,

(28) halo,

(29) alcoxi C_{1-6}

(30) alquil C_{1-6}-tio

(31) CN

(32) CF_3,

(33) alquilo C_{1-6}

(34) N_3,

(35) $-CO_2H$,

(36) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(37) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(38) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4} y

(39) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(e) hidrógeno o

(f) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético, sal sódica;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácidodl-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda más polar;

ácido[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-

piperazinil)-1-etanona;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-

il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-

3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-

indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético,

[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-

il]acético;

[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)acético;

[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acetato de

metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-

il]acético;

[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-benzoxibenciloil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-

il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de

metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)carbonilindol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-

il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida,

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-

1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-

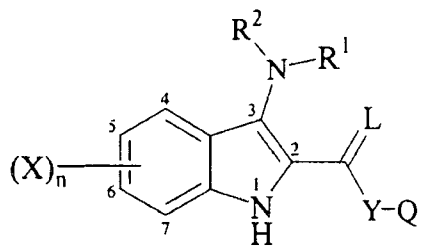
indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]acético, y una sal de los mismos.

5. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz contra la migraña de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Un procedimiento para el tratamiento de la migraña, en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

(a) un compuesto de fórmula



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre los siguientes:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

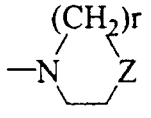
(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, estando dicho anillo aromático monocíclico

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre los

siguientes:

(a) hidrógeno

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

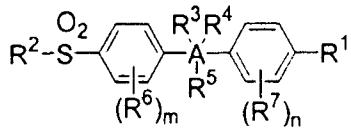
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquiltio C_{1-4}, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, estando definidas las variables de la fórmula XX se definen como se indica a continuación;

A es un anillo heterocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, o un anillo carbocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado o insaturado, estando unidos el 4-(sulfonil)fenilo y el fenilo 4-sustituido presentes en la fórmula (I) a átomos de anillo del Anillo A adyacentes entre sí;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, dialquil C_{1-4}-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4},

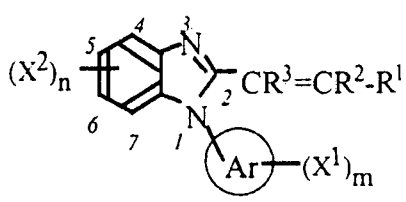
carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-alquil C_{1-4}-amino, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando

definidas las variables de la fórmula XXX como se indica a continuación;

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; estando unido dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del benzoimidazol a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]-alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-(alquil C_1-C_4)-N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi

C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 sustituido con halo, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino, N,N-di(alquil C_1-C_4)amino, [N-(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]alquilo C_1-C_4, N-(alcanoil C_1-C_4)amino, N-[(alquil C_1-C_4)(alcanoil C_1-C_4)]amino, N-[(alquil C_1-C_4)sulfonil]amino, N-[(alquil C_1-C_4 sustituido con halo)sulfonil]amino, alcanoílo C_1-C_4, carboxi, (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo y [N,N-di(alquil C_1-C_4)amino]sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y que contiene opcionalmente de uno a tres átomos de N además de dicho

heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente de uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_1-C_4;

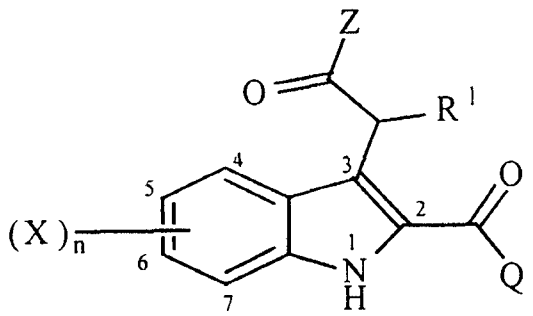
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, N-(alquil C_1-C_4)amino y N,N-di(alquil C_1-C_4)amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo C_3-C_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

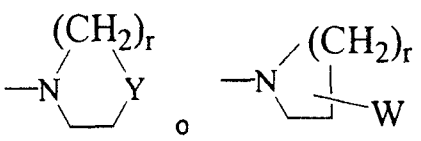
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, estando definidas las variables de la fórmula XL como se indica a continuación;

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

en las que r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR^4, y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre los siguientes:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-}

$_4$), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo o -O-(CH_2)n-arilo, estando el arilo o el resto arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4},

$_4$, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

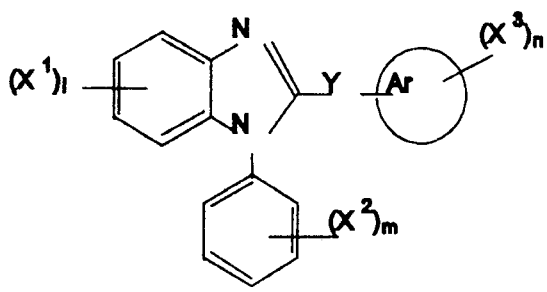
R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de fórmula:



(L)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, definiéndose los compuestos de fórmula L como se indica a

continuación;

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está unido a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), di-alquil (C_{1-4})amino-alquilo (C_{1-4}), alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil (C_{1-4})amino, alquil (C_{1-4})(alcanoil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil (C_{1-4}) aminocarbonilo, ciano,

nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil (C_{1-4})-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

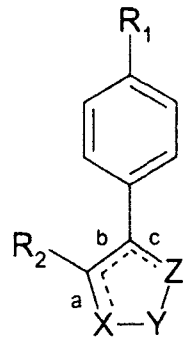
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C$, siendo R^1 y R^2, independientemente, H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea -CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son 0; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil (C_{1-4})amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X-Y-Z se selecciona entre el grupo compuesto por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$, siendo el lado b un doble enlace y siendo los lados a y c enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por

(g) $S(O)_2CH_3$,

(h) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por

(m) alquilo C_{1-6}

(n) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(o) heteroarilo

(p) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo compuesto por

(40) hidrógeno,

(41) halo,

(42) alcoxi C_{1-6}

(43) alquil C_{1-6}-tio

(44) CN

(45) CF_3,

(46) alquilo C_{1-6}

(47) N_3,

(48) $-CO_2H$,

(49) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(50) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(51) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4} y

(52) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

cada uno de R^5, R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

(g) hidrógeno o

(h) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbonado monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

en cantidades que hacen a la combinación de tales dos agentes activos eficaz en el tratamiento de la migraña.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acético, sal sódica;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)acético;

ácidodl-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico, antípoda más polar;

ácido[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode

metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de

metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-

3-il]acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-

il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético,

[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-

3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

(2-benzoil-1H-indol-3-il)acetato de metilo;

ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)acético;

[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]acético;

[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-

il]acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-benzoxibenciloil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato

de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)benzoil]-1H-indol-3-il]acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-

il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)carbonilindol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato

de metilo;

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acetatode metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida,

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-

N-(2-aminoetil)acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo,

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-

il]acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]acético, y una sal de los mismos.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran separadamente de acuerdo con un régimen de dosificación que hace a la combinación de los agentes activos administrados separadamente eficaz en el tratamiento de la migraña.

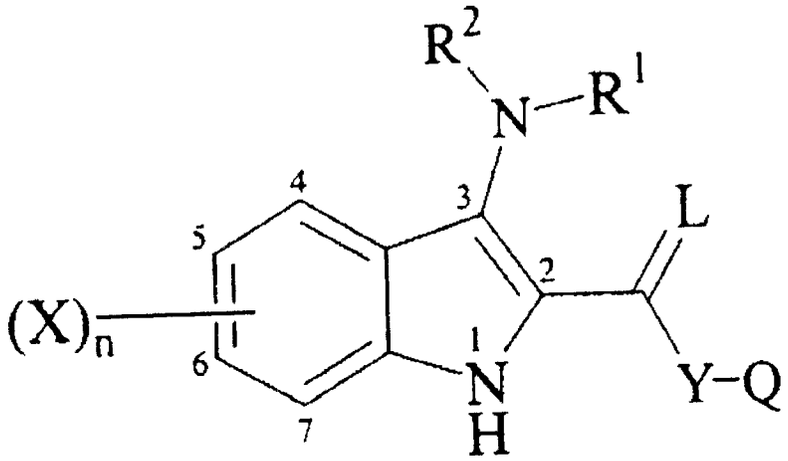
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran conjuntamente de acuerdo con un régimen de dosificación que hace a la combinación de

los agentes activos administrados eficaz en el tratamiento de la migraña.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg por día y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg por día.

Resumen

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo un ser humano, mediante la administración a un mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)



(I)

Industria y Come

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02032908 00000000 Folios: 654
Fecha (AMD): 2000-05-08 17:02:03
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

639

REQUISITOS MINIMOS PARA AI

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 56. [ ]
- Reivindicaciones 559 [ ]
- Resumen 639 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

7

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

640

430 · 2000-05-10

EXPEDIENTE 00-32908

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ]	**NO [x*]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI [x]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
SI [x]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999).
SI [x]	**NO [ ]**	**EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
SI [X]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
SI [X]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
SI [ ]	**NO [x]**	**CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES: *Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ]	**NO [x]**	Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI [ ]	**NO [x]**	Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 10 de Mayo del 2000

202022 ·

EXAMINADOR JURIDICO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

formade.344

Folio 657

641

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-07-06

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1025
EXPEDIENTE 00 032.908
IPC A61K 31/475 // 31/44 // 31/47

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 6, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

657
...1
372
2000-07-06

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1025
EXPEDIENTE 00 032.908
IPC A 61 K 31/475 // 31/44 // 31/47

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos inventados. Hacer la aclaración necesaria.

2. Se reivindica un grupo muy extenso de compuestos que no tienen un grupo químico que les sea común. Lo cual muestra que no hay unidad de invención en lo solicitado. Porque se reivindica una composición que contiene:
   - un agonista del receptor 5HT1 junto con
   - (a) un compuesto de fórmula (I)
     (b) un compuesto de fórmula (XX)
     (c) un compuesto de fórmula (XXX)
     (d) un compuesto de fórmula (XL)
     (e) un compuesto de fórmula (L)
     ó (f) un compuesto de fórmula (LX)

   donde cada compuesto químico mencionado: tanto los agonistas del receptor 5HT1 como cada compuesto desde las fórmula (a) hasta la (f) son materia para para una solicitud de patente porque cada estructura es diferente de los demás y por esto no se mantiene el principio de la unidad de invención. Debe restringirse la solicitud a un solo tipo de compuestos químicos porque puesto que la clasificación de una solicitud se hace con base en la estructura química de los compuestos reivindicados y no con base en su actividad, es claro que tales compuestos, aunque tengan en común p. ej., el ser agonistas del receptor 5HT1, no pueden presentarse conjuntamente en una sola solicitud de patente porque no tienen una estructura química que les sea común.

3. Las reivindicaciones 3 y 4, que dependen de la reivindicación 1, mencionan un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 que no aparece allí. Hacer la aclaración necesaria.

4. Dentro de la descripción debe aclararse cuáles son los compuestos que son nuevos y que han demostrado ser activos y cuáles son las ventajas que tienen sobre compuestos conocidos.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 6, 200